

Richtig dosieren bei Schwangeren: Dosisanpassung in Schwangerschaft und peripartal bei 15 ausgewählten Medikamenten

Abschlussarbeit FPH Klinische Pharmazie 2017

Kandidatin: Martina Courvoisier
Eidg. dipl. Pharm. ETH
Im Zil 49
8620 Wetzikon
martina@courvoisier.net

Weiterbildnerin: Prof. Dr. pharm. Ursula von Mandach
Klinische Pharmazeutin FPH
Universitätsspital Zürich
Forschung Geburtshilfe
8091 Zürich
ursula.vonmandach@usz.ch

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	3
2. Einleitung und Fragestellung.....	4
3. Material und Methoden.....	5
4. Resultate.....	5
4.1 Grundlagen: Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft.....	5
4.2 Änderungen der mütterlichen Pharmakokinetik in der Schwangerschaft mit evidenzbasierten Beispielen.....	9
4.3 Physiologische Veränderungen postpartal.....	19
4.4 Psychopharmaka.....	19
4.4.1 Allgemeines.....	19
4.4.2 Trizyklische Antidepressiva.....	22
4.4.3 SSRI.....	23
4.4.4 Moodstabilizer.....	25
4.5 Antiepileptika.....	27
4.5.1 Allgemeines.....	27
4.5.2 Lamotrigin.....	28
4.5.3 Levetiracetam.....	30
4.5.4 Carbamazepin.....	31
4.5.5 Valproat.....	32
4.6 Betalactam- Antibiotika.....	32
4.6.1 Allgemeines.....	32
4.6.2 Amoxicillin.....	33
4.6.3 Cefalozin.....	34
4.6.4 Cefuroxim.....	35
4.6.5 Ceftriaxon.....	36
4.7. Antiretrovirale Medikamente.....	36
4.7.1 Allgemeines.....	36
4.7.2 PK der antiretroviralen Medikamente.....	37
4.7.3 Lopinavir/Ritonavir.....	37
4.8. Antihypertonika.....	39
4.8.1 Allgemeines.....	39
4.8.2 Metoprolol.....	39
4.9. Analgetikum Paracetamol.....	41
4.9.1 Allgemeines.....	41
4.9.2 PK von Paracetamol.....	41
5. Diskussion, Schlussfolgerung und Ausblick.....	43
6. Literaturverzeichnis.....	46
7. Anhänge und Tabellen.....	53

1. Zusammenfassung

Die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft beeinflussen die Pharmakokinetik, d.h. die Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination einiger Medikamente signifikant. Aufgrund einer Literatur-Recherche wurde untersucht, für welche dieser Medikamente Pharmakokinetikstudien existieren und was diese in Bezug auf die Dosierung in der Schwangerschaft aussagen.

Die Absorption von Arzneistoffen wird durch Veränderungen im Gastrointestinaltrakt wie verzögerte Magenentleerung, erhöhter Magen-pH-Wert oder reduzierte gastrointestinale Motilität beeinflusst. Die veränderte Körperzusammensetzung mit Erhöhung des Körperwasseranteils, dem zusätzlichen utero-fetalen Kompartiment und dem unterschiedlich erhöhten Körperfettanteil verändert das Verteilungsvolumen gewisser Medikamente, zum Beispiel der Betalactam-Antibiotika. Im Blut sinkt die Proteinkonzentration, weil es wegen der erhöhten Wasserrückresorption zu einer Blutverdünnung kommt. Dies kann die Pharmakokinetik stark proteingebundener Arzneistoffe wie Carbamazepin, Valproat oder Lopinavir verändern. Das Herz-Kreislauf-System unterliegt in der Schwangerschaft einer höheren Belastung; Blutvolumen, Herzminutenvolumen und Herzfrequenz steigen. Die verstärkte Durchblutung der Niere bewirkt eine erhöhte glomeruläre Filtration. Die verstärkte Leberdurchblutung kann die Metabolisierung verstärken. Ein grosser Einfluss auf die Metabolisierung vieler Medikamente hat die hormonell bedingte Veränderung der Cytochrom P450-Aktivität. Die Aktivität wird ausser für Cyp1A2 gesteigert, jedoch bei den genetisch variablen Enzymen Cyp2D6 und Cyp2C19 sehr unterschiedlich stark. Auch Phase-II-Enzyme wie z.B. die UDP-Glukuronyltransferasen (UGT's) sind in der Schwangerschaft in ihrer Aktivität erhöht. Ferner werden Transportproteine wie z.B. P-gp oder OAT1 in der Niere induziert und erhöhen die aktive Sekretion bestimmter Arzneistoffe. Alle diese Veränderungen beeinflussen die Pharmakotherapie vielfältig. Anpassungen in der Dosierung benötigen insbesondere folgende Medikamente:

Psychopharmaka: TZA und SSRI werden in der Schwangerschaft über verschiedene CYP-Enzyme beschleunigt metabolisiert. Dies kann eine Dosiserhöhung gegen Ende des 2. oder im 3. Trimester erforderlich machen. Die Metabolisierung kann sehr variabel verändert sein. So richtet sich die Dosierung nach der individuellen Beurteilung der Symptomatik und die Plasmaspiegelbestimmung (TDM) wird für TZA und von einigen Fachleuten auch für SSRI in der Schwangerschaft empfohlen. Der Moodstabilizer Lithium wird in der Schwangerschaft beschleunigt renal eliminiert. Ein regelmässiges TDM ist obligat, peripartal wöchentlich, weil in dieser Phase Nierenfunktionsveränderungen stattfinden können, welche die Lithiumausscheidung direkt beeinflussen.

Antiepileptika: Die Clearance der Antiepileptika nimmt je nach Wirkstoff aufgrund induzierter Metabolisierung, bei Lamotrigin ist es die Induktion von UGT1A4, verminderter Proteinbindung (Carbamazepin, Valproat) oder der gesteigerten renalen Funktion (Levetiracetam) in der Schwangerschaft zu.

Dosisanpassungen sind bei Lamotrigin und Levetiracetam für die Anfallsfreiheit häufig erforderlich. Diese erfolgt entsprechend monatlichen Plasmaspiegelbestimmungen mit individuell bestimmten Plasmaspiegelzielwerten.

Betalactam-Antibiotika: Das erhöhte Verteilungsvolumen und die beschleunigte renale Elimination durch erhöhte glomeruläre Filtration führt zu einer Senkung der Plasmaspiegel und Reduktion der Wirkdauer von Betalactam-Antibiotika. Bei Amoxicillin kommt noch eine verstärkte aktive tubuläre Sekretion über OAT1 in den Nieren hinzu. Eine Dosisanpassung durch Intervallverkürzung kann Ende Schwangerschaft erforderlich sein, um die antibakterielle Wirkung zu gewährleisten. Die Clearance von Ceftriaxon hingegen ist in der Schwangerschaft nicht signifikant verändert.

Antiretrovirale Substanzen: Am Beispiel Lopinavir/Ritonavir konnte eine beschleunigte Metabolisierung in der Schwangerschaft gemessen werden. Allerdings bleibt die ungebundene Fraktion bei Schwangeren wegen der Reduktion der Plasmaproteine unverändert. Generell ist keine Dosiserhöhung erforderlich, jedoch kann dies in Einzelfällen, bei schlechtem Ansprechen auf die Therapie, notwendig sein. Das Messen der Plasmaspiegel von Lopinavir und regelmässige Bestimmung der Viruslast sowie der CD4⁺-Zellzahl sollen Aufschluss darüber geben.

Betablocker, Metoprolol: Metoprolol wird über Cyp2D6 metabolisiert, dessen Aktivität genetisch bedingt stark variiert und in der Schwangerschaft je nach Genotyp unterschiedlich ausgeprägt induziert wird. Es konnten zum Teil signifikant tiefere Plasmaspiegel in der Schwangerschaft gemessen werden, jedoch blieb der klinische Effekt auch bei tieferen Plasmaspiegeln bestehen. Es wird eine pharmakodynamische Veränderungen der Beta₁-Rezeptoren in der Schwangerschaft vermutet. Die Dosierung von Metoprolol erfolgt entsprechend den klinischen Symptomen Blutdruck und Herzfrequenz. Bei ultra-rapid-Metabolizern mit ungenügendem Ansprechen muss der Betablocker allenfalls gewechselt werden.

Analgetikum, Paracetamol: Die pharmakokinetische Veränderung der Metabolisierung von Paracetamol ist komplex, weil dies über viele verschiedene Enzymsysteme metabolisiert wird. In erster Linie erfolgt die Metabolisierung über Konjugation mittels diversen UGT's und SULT's, aber auch über die Oxidation durch Cyp-Enzyme. Viele dieser Enzyme werden in der Schwangerschaft induziert, so auch Cyp2E1, über welches der hepatotoxische Metabolit NAPQI gebildet wird. Eine Dosiserhöhung muss wegen möglichen negativen Effekten auf Mutter und Kind gut begründet und der klinische Nutzen ersichtlich sein.

Nach der Entbindung erfolgt die Phase der Rückbildung, d.h. die Dosierungsanpassungen der Arzneistoffe müssen schrittweise wieder auf Dosierungen von Nichtschwangeren gebracht werden.

2. Einleitung und Fragestellung

Die Pharmakotherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit ist schwierig und anspruchsvoll: Einerseits muss die Therapie für die Mutter effizient und möglichst nebenwirkungsarm sein, andererseits soll sie das werdende oder gestillte Kind nicht schädigen. Wir sprechen dabei von einem Multikompartimentensystem; in der Schwangerschaft sind dies die Mutter, die Plazenta und der Embryo bzw. Fetus; in der Stillzeit haben wir die Mutter, die Brust, die Muttermilch und das gestillte Kind. Alle diese Kompartimente haben eigene Gesetzmässigkeiten und werden von unterschiedlich exprimierten Enzymen geleitet.

Die vorliegende Arbeit fokussiert sich nur auf das mütterliche Kompartiment. Während der Schwangerschaft finden diverse physiologische Veränderungen statt, welche die Pharmakokinetik und somit die Wirkung von Medikamenten ganz unterschiedlich beeinflussen können. Daraus ergeben sich notwendigerweise Anpassungen, um die Therapie auch in der Schwangerschaft möglichst wirksam und sicher zu gestalten. Eine davon ist die Dosisanpassung. Es gibt Seitens der Hersteller für die wenigsten Medikamente Angaben zur Dosierung bei Schwangeren, weil sie häufig für die Schwangerschaft nicht zugelassen sind und daher im off-label angewendet werden. Somit müssen wir uns auf Daten aus der Forschung konzentrieren. Anhand der Kinetik ausserhalb der Schwangerschaft kann bereits theoretisch beurteilt werden, ob bzw. welche Medikamente aufgrund der physiologischen Veränderungen ihre Kinetik in der Schwangerschaft ändern. So sind Medikamente mit sehr hohem Verteilungsvolumen, hoher Proteinbindung, ausschliesslich unverändert renaler Clearance oder aber ausgeprägtem Metabolismus über Cyp-Enzyme betroffen. In der vorliegenden Arbeit wurden Pharmakokinetikdaten zu ausgewählten Medikamenten

untersucht und anhand dieser konkrete Empfehlungen für eine Dosisanpassung während der Schwangerschaft bzw. postpartal gemacht.

3. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Literatur-Recherche. Auf PubMed wurden in einer ersten Priorität Review-Artikel konsultiert, um einen Überblick über dieses umfassende Gebiet zu erlangen. Dabei wurde sowohl nach Artikeln zu physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft als auch nach pharmakokinetischen Veränderungen von Medikamenten in der Schwangerschaft gesucht. In zweiter Priorität wurde nach spezifischen Pharmakokinetikuntersuchungen derjenigen Medikamente gefragt, die sich aus der ersten Abfrage ergeben haben. Insbesondere kristallisierten sich die folgenden Medikamentengruppen heraus, die solchen Veränderungen unterworfen sind: Psychopharmaka, Antiepileptika, Antibiotika, Antihypertonika, antiretrovirale Medikamente und Analgetika.

In einem dritten Umgang wurden auch Guidelines, Expertenbriefe, Empfehlungen von Fachorganisationen berücksichtigt. Fachinformationen zu den Arzneistoffen und deren Pharmakokinetik wurden konsultiert über www.compendium.ch, www.swissmedicinfo.ch und mediQ.

4. Resultate

4.1 Grundlagen: Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft

Im Körper einer Schwangeren finden über neun Monate tendenziell zunehmende physiologische Veränderungen statt, welche die Pharmakokinetik (PK) von Medikamenten zum Teil relevant beeinflussen. Alle Prozesse der PK von Absorption, Verteilung, Transport, Metabolismus bis zur Elimination eines Arzneistoffes können betroffen sein (Tasnif Y et al., 2016; Ansari J et al., 2016; Costantine MM et al., 2014; Anderson GD et al., 2005; Loebstein R et al., 1997; Krauer B et al., 1977).

Gastrointestinaltrakt

Die Magenentleerung ist in der Schwangerschaft durch erhöhte Progesteronspiegel verzögert, die Magensäureproduktion vermindert und die Schleimproduktion erhöht, was zu einem erhöhten pH-Wert des Magensaftes führt. Die Sekretion von Magensäure wird kontrovers diskutiert: Hill et al. postulieren 2008 eine vermehrte Magensäureproduktion durch eine verstärkte plazentare Gastrinproduktion. Die gastrointestinale Motilität ist in der Schwangerschaft hormonell bedingt reduziert, was bei ca. 25% der Schwangeren zu Obstipation führt. Die reduzierte Magenmotilität, der Druck durch den Uterus auf den Magen sowie ein ebenfalls durch Progesteron reduzierter Tonus des unteren ösophagealen Sphinkters führen bei 50-80% der Schwangeren v.a. gegen Ende der Schwangerschaft zu gastro-ösophagealem Reflux (Hill CC et al., 2008; Richter JE et al., 2003). Von Übelkeit und Erbrechen, v.a. im ersten Trimester, sind bis zu 80% der Schwangeren betroffen.

→ Durch die verlängerte Verweildauer im Magen-Darm-Trakt und die pH-Verschiebung des Magensaftes kann die **Absorption** von Arzneistoffen beeinflusst sein. Eine veränderte Bioverfügbarkeit und verzögerte maximale Plasmaspiegel nach oraler Einnahme können die Folgen davon sein.

Körperzusammensetzung

In der Schwangerschaft steigt das totale Körperwasser von ca. 6.5 auf 8.5 Liter am Ende der Schwangerschaft an. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in der Niere wird vermehrt aktiviert, was die aktive Rückresorption von Kochsalz und Wasser fördert und somit das intravasale Volumen erhöht. Dieses steigt um 1.5 bis 1.6 Liter bzw. ist bei der Geburt um ca. 50% erhöht. Das Verteilungsvolumen wird in der Schwangerschaft durch das plazenta-fetale Kompartiment erweitert. Fetus, Plazenta und Amnionflüssigkeit machen etwa 3.5 Liter aus.

Nicht nur das Plasmavolumen steigt, sondern auch das EC-Volumen steigt um 20-30% von 300ml auf 400ml (Hill CC et al., 2008; Larciprete G et al., 2003; Lederman SA et al., 1997). Die Zunahme des Blutvolumens dient einer optimalen Durchblutung der vitalen Organe der Mutter inklusive der utero-plazentaren Einheit mit Fetus. Das Blutvolumen steigt ab der 6.-8. Schwangerschaftswoche und erreicht ein Maximum in der 32.-34. Woche.

Sehr unterschiedlich steigt auch der Körperfettanteil während der Schwangerschaft.

→ Die **veränderte Körperzusammensetzung** beeinflusst das **Verteilungsvolumen** von Arzneistoffen und kann dadurch deren Wirkstärke und Wirkdauer verändern. Hydrophile Substanzen erreichen durch das erhöhte Verteilungsvolumen tiefere maximale Plasmakonzentrationen und tiefere steady-state-Konzentrationen. Sehr lipophile Substanzen werden verzögert eliminiert. Die Wirkdauer wird verlängert, wenn das Verteilungsvolumen stärker ansteigt als die Clearance.

Plasmaproteinkonzentration

Da das Plasmavolumen im Verhältnis zum EC-Volumen stärker ansteigt, kommt es zu einem Blutverdünnungseffekt der sich in tieferen Werten für Hämoglobin (Schwangerschaftsanämie) und Transportproteine wie Albumin oder alpha-1-Glycoprotein äussert.

Die Albuminkonzentration sinkt bereits bis zur 8. Schwangerschaftswoche um 1%, bis zur 20. Woche um 10% und bis zur 32. Woche um 13%. Das kortikosteroidbindende Globulin Transcortin hingegen steigt während der Schwangerschaft an (Potter JM et al., 1987).

→ Bei der Geburt ist die Plasmaproteinbindung von Medikamenten mit hoher Proteinbindung auf 70-80 % des normalen Wertes gesunken (Perucca E et al., 1982; Dean M et al., 1980; Ruprah M et al., 1980). Die **reduzierte Plasmaproteinkonzentration** im Blut erhöht die freie, pharmakologisch aktive Form, aber auch die Elimination des stark proteingebundenen Arzneistoffes und somit dessen Wirksamkeit. Relevant ist eine **verminderte Plasmaproteinbindung** für hydrophile Wirkstoffe mit hoher Plasmaproteinbindung.

Herzminutenvolumen

Das Herzminutenvolumen steigt ab der 8.-10. Schwangerschaftswoche an mit einem Maximum in der späten Schwangerschaft von +30-50% (6.2 l/min im 1. Trimester, 7.0 l/min im 2. Trimester, 7.3 l/min im 3. Trimester versus 5.2 l/min postpartal) (Easterling TR et al., 1990). Das verstärkt die Durchblutung des Uterus, der Niere, Leber, Haut und Schleimhaut (bei Nasen- und Vaginalapplikationen zu berücksichtigen). Für diese maximale Pumpleistung verändert sich das Herz: Beide Vorhöfe und Kammern vergrössern sich, insbesondere der linke Vorhof. Diese Dehnung und der Einfluss von Östrogen senken die Schwelle für Arrhythmien. Besonders unter den Wehen steigt das Herzminutenvolumen nochmals an, was eine starke Belastung für das Herz bedeutet. Kardiale Patientinnen sind deshalb besonders engmaschig zu überwachen und zu therapieren.

Auch die Herzfrequenz steigt im Schnitt von 70 auf 90 Schläge/Minute durch eine östrogenbedingte Zunahme der myokardialen Alpha-Rezeptoren. Progesteron wirkt gefässdilatierend, was eine Blutdrucksenkung im 2. Trimester um 5-15mmHg (systolisch und diastolisch) bewirkt, welche im 3. Trimester wegen des erhöhten Volumens wieder steigt. Der Druck auf die Venen in den unteren Extremitäten steigt,

Progesteron erhöht die Dehnbarkeit der Gefäße, der kolloidosmotische Druck ist wegen tieferen Albuminkonzentrationen gesenkt, was Ödeme, Varikosen, Hämorrhoiden und ein erhöhtes Risiko für Venenthrombosen darstellt. Das Risiko für Thrombosen ist auch deshalb 5 x höher, weil die Gerinnungsfaktoren VII, VIII, IX, X und XII und Fibrinogen vermehrt gebildet werden, während das fibrinolytische System über eine gesteigerte Aktivität des Plasminogenaktivator-Inhibitor gehemmt wird.

→ Das **gesteigerte Herzminutenvolumen** kann die Elimination von i.v. verabreichten Arzneistoffen beschleunigen. Die erhöhte Leberdurchblutung kann die Metabolisierung beschleunigen, die erhöhte Nierendurchblutung **beschleunigt die renale Elimination**.

Nierenfunktion

Die Niere dilatiert und vergrößert sich während der Schwangerschaft. Progesteron bewirkt eine Relaxation der Blasenmuskulatur und der harnableitenden Gefäße. Zusammen mit der Kompression der Harnwege durch den Uterus kommt es zu einer Urinstase, was bei prädisponierten Frauen vermehrt zu Harnwegsinfektionen führt. Der verminderte Blasentonus bewirkt vermehrter Harndrang bis Inkontinenz. Die Vasodilatation in der Niere und der um 50-85% gesteigerte renale Plasmafluss führen zu einer um 40-65% erhöhten glomerulären Filtrationsrate (Davison JM et al., 1981 und 1980). Die glomeruläre Membran wird durchlässiger für Albumin und Glukose. Die gesteigerte Diurese macht sich ab Beginn der Schwangerschaft mit steigender Tendenz bis zum 2. Trimester bemerkbar und nimmt bis zur Geburt wieder leicht ab. Nach der Geburt dauert es einige Wochen, bis der Stand von vor der Schwangerschaft erreicht wird.

→ Vorwiegend renal unverändert ausgeschiedenen Medikamenten werden beschleunigt eliminiert (Andrew MA et al., 2007).

Transportproteine

Die aktive renale Sekretion einiger Arzneistoffe ist in der Schwangerschaft erhöht. Die Aktivität der Transporter im proximalen Tubulus OCT2 (organischer Kationentransporter), P-gp (P-Glykoprotein) und OAT1 (organischer Anionentransporter) ist hormonell bedingt induziert.

P-gp ist neben der Niere in Darm, Leber, Pankreas sowie in der Blut-Hirn-Schranke lokalisiert und transportiert neben den Steroidhormonen (Östrogene, Kortikosteroide) auch sehr viele Medikamente bzw. wird von diesen induziert oder inhibiert (Isoherranen N et al., 2013).

→ Die gesteigerte aktive Sekretion verstärkt die **erhöhte renale Clearance** bestimmter Medikamente.

Leberfunktion

In der Schwangerschaft ist die Aktivität metabolisierender Enzyme verändert. Einerseits wird die Leberdurchblutung gesteigert, andererseits wird die Enzymaktivität durch die Schwangerschaftshormone und Kortison beeinflusst. Die Östradiolkonzentration steigt in der Schwangerschaft um das über 50-fache (Dickmann LJ et al., 2013).

Dies betrifft die Phase-I Enzyme Cytochrom-P450 sowie Phase-II Enzyme wie Uridindiphosphat-glucuronosyltransferasen (UGT) und die Carbonylreduktase CBR1. Während Cyp3A, Cyp2E1, Cyp2D6, Cyp2C9 induziert werden, werden Cyp1A2 und CBR1 in der Schwangerschaft inhibiert. Andere Enzymsysteme wie die Alkoholdehydrogenase bleiben unverändert.

Die Veränderung in den metabolisierenden Enzymen nimmt mit fortschreitendem Gestationsalter zu.

→ Medikamente mit einem hohen First-pass-Metabolismus oder einer hohen metabolischen Eliminationsrate über induzierte Enzymsysteme in der Schwangerschaft werden **beschleunigt abgebaut**.

Phase-I Enzyme:

Die Aktivität der **Cyp3A** Enzyme steigt während der Schwangerschaft an. Dafür verantwortlich sollen in erster Linie die erhöhte Kortison- (Zhang Z et al., 2015) und auch Östrogen- und Progesteronspasmakonzentrationen sein (Choi SY et al., 2013; Anderson GD et al., 2005; Tracy TS et al., 2005). Es gibt generell eine hohe interindividuelle Variabilität in der Aktivität der Cyp3A-Enzyme (Herbert MF et al., 2008).

Cyp2D6 wird in der Schwangerschaft variabel induziert. Es unterliegt einem ausgeprägten Polymorphismus. 10% der Kaukasier und 1% der Asiaten sind poor-Metabolizer (PM) und ca. 7% der Kaukasier und bis zu 45% der Asiaten sind ultrarapid-Metabolizer (UM). Eine Schwangerschaft ist der einzig bekannte Grund einer Cyp2D6-Induktion. In der Schwangerschaft ist die Cyp2D6 Aktivität bei UM, rapid- und intermediate-Metabolizer (RM, IM) erhöht. Bei den PM hingegen ist die Aktivität nicht erhöht (Ryu RJ et al., 2016; Tracy TS et al., 2005; Wadelius M et al., 1997). Ein Genotyping wird noch nicht standardmässig durchgeführt (Jaquenoud Sirot J et al., 2006). Im Rahmen der personalisierten Medizin sind Gentests vielleicht in naher Zukunft fester Bestandteil der medikamentösen Versorgung (Crettol S et al., 2013; Haas DM et al., 2012, 2014).

Cyp2C9 ist in der Schwangerschaft induziert. Für Cyp2C9 sind 1-3% der Kaukasier PM. Der Polymorphismus ist jedoch nicht so ausgeprägt wie bei Cyp2D6 und Cyp2C19.

Auch **Cyp2C19** wird variabel induziert, da ein Polymorphismus vorliegt. 3% der Kaukasier und 15% der Asiaten sind PM. Vermutlich wird auch Cyp2C19 durch Östrogen und Progesteron induziert.

Cyp2E1 wird in der Schwangerschaft wahrscheinlich durch ein in der Plazenta produziertes humanes Laktogen induziert (Lee JK et al., 2014). Das Humane Plazentalaktogen (HPL) ist ein Peptidhormon aus den Chorionzotten. Es beeinflusst den mütterlichen Metabolismus, indem es einen Blutzuckeranstieg über eine Art Insulinresistenz bewirkt und die mütterliche Lipolyse stimuliert. Ferner fördert HPL die Brustdrüsenentwicklung und stimuliert die fetale Erythropoese.

Cyp2B6 Enzyme werden durch Östradiol induziert (Dickmann LJ et al., 2013). Östradiol ist ein gleichwertiger Induktor für Cyp2B6 wie Rifampicin oder Carbamazepin. Bei einer dem 3. Trimester entsprechenden Östradiolexposition steigt die Cyp2B6-Aktivität um das 1.5-3-fache an.

Cyp1A2 ist das einzige Enzym, das mit fortschreitender Schwangerschaft eine zunehmende Inhibition erfährt. Es ist generell bei Frauen weniger aktiv als bei Männern. Östradiol ist ein schwacher Hemmer von Cyp1A2 (Tsutsumi K et al., 2001).

Phase-II Enzyme:

Es gibt mehr als 20 verschiedene **UGT's (UDP-Glucuronyltransferasen)**. Sie kommen in der Leber und z.T. auch im Gastrointestinaltrakt vor und steuern die Glucuronidierung. Sie sind genauso induzier- und inhibierbar wie die Cyp-Enzyme. UGT1A4 wird mit fortschreitender Schwangerschaft zunehmend induziert (Chen H et al., 2009).

Das Konjugationsenzym **SULT** ist eine Sulfonyltransferase, die unter anderem bei der Metabolisierung von Paracetamol benötigt wird. Auch deren Aktivität kann in der Schwangerschaft verändert sein, SULT1E1 ist während des ersten Trimesters am aktivsten.

→ Die in den meisten Fällen verstärkte Aktivität von Phase-I- und Phase-II Enzymen bewirkt eine **Wirkungsverminderung** von hauptsächlich hepatisch eliminierten Arzneistoffen. Die Vorhersage ist nicht einfach, weil die meisten Medikamente über mehrere Enzyme abgebaut werden und die Induktion durch die genetische Variabilität sehr unterschiedlich ausgeprägt ist.

Fetale Metabolisierung

Die fetale Metabolisierung von Medikamenten spielt wohl für die mütterliche Plasmakonzentration nur eine untergeordnete Rolle.

Bei Neugeborenen sind die Enzymmuster ganz anders ausgeprägt als beim Erwachsenen, weshalb die Pharmakokinetik entlang des Kindesalters stark variieren kann (O'Shaughnessy PJ et al., 2013).

Die Plazenta als stoffwechselaktives Organ, Plazentatransfer

Die Plazenta fungiert einerseits als Barriere (vergleichbar mit der Blut-Hirn-Schranke) zwischen mütterlichem Blutkreislauf und Fetus, andererseits gelangen die Nährstoffe über die Plazenta zum Kind bzw. Abbauprodukte vom Fetus zur Mutter. Die Plazenta produziert metabolische Phase-I- und II Enzyme, ist also ein metabolisch aktives Organ. Viele Transporter werden auf der mütterlichen Seite auf der Chorionzottenoberfläche produziert: Z.B. Transporter für biogene Amine wie Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin und Carnitin. Auf der Basalmembran der fetalen Seite entstehen ebenfalls Transportproteine wie organische Anionentransporter. Die Transportmoleküle können beides bewirken: Influx zum Foeten oder Efflux.

→ OCT3 als In- und Effluxtransporter kann eine Anreicherung von Medikamenten im Fetus bewirken. Gewisse Arzneistoffe unterliegen einer erhöhten Metabolisierung durch plazentare Enzyme oder werden aktiv durch die Plazenta transportiert.

4.2 Änderungen der mütterlichen Pharmakokinetik in der Schwangerschaft mit evidenzbasierten Beispielen

Veränderung der Arzneimittelabsorption

Die Absorption von oral verabreichten Medikamenten ist entscheidend für deren Bioverfügbarkeit. Diese beschreibt das Ausmass und die Geschwindigkeit, mit der ein Arzneistoff am Wirkort verfügbar ist, abhängig von der Freisetzung aus der Arzneiform, der Absorption und Metabolisierung. **Schwache Säuren** wie Acetylsalicylsäure werden im basischeren Magenmilieu vermehrt ionisiert und dadurch schlechter absorbiert und **schwache Basen** wie z.B. Coffein werden, da nicht ionisiert, schneller absorbiert.

Die verlängerte Verweildauer von Medikamenten im Gastrointestinaltrakt und die veränderte intestinale Metabolisierung durch Enzyme können die Bioverfügbarkeit verändern. Die Auswirkung dieser Veränderungen ist generell sehr schwer abschätzbar und es gibt nur sehr wenige Studien diesbezüglich (für Betalactam-Antibiotika konnte keine veränderte Bioverfügbarkeit gemessen werden).

Veränderung des Verteilungsvolumens von Arzneimitteln

Das Verteilungsvolumen (V) besagt, wo ein Wirkstoff sich im Körper befindet und beschreibt das Verhältnis von der Menge des Arzneistoffes (A) zur Plasmakonzentration (C): $V = A / C$. Bei Substanzen mit einem hohen Verteilungsvolumen, z.B. den wasserlöslichen **Betalactam-Antibiotika**, sind C_{max} und $C_{steady-State}$ reduziert und die Halbwertszeit verlängert (Andrew MA et al., 2007). $C_{steady-State}$ ist bei diesen zeitabhängigen Antibiotika eine für die Wirksamkeit wichtige Grösse.

Das Verteilungsvolumen ist entscheidend für die Bestimmung der Initialdosis (Loadingdose LD), um einen wirksamen therapeutischen Plasmaspiegel zu erreichen (z.B. bei den konzentrationsabhängigen Chinolon- und Makrolid-Antibiotika) und daher für die Dosisindividualisierung eine wichtige Grösse: $LD = C_{Ziel} * V / F$. Ein grösseres Verteilungsvolumen in der Schwangerschaft bedingt eine Erhöhung der Loadingdose.

Das erhöhte Verteilungsvolumen für fettlösliche Substanzen bewirkt eine länger anhaltende Wirkung, z.B. bei **Barbituraten**.

Veränderungen im Herz-Kreislauf-System

Der Blutdruck wird über das aktivierte Renin-Angiotensin-System und somit einer Volumenexpansion bereits ab dem 1. Trimester sowie durch eine hormonell bedingte Gefässl dilatation verändert. Damit wird auch die Wirkung blutdrucksenkender Medikamente verändert. Die veränderten Bedingungen im Herz-Kreislaufsystem führen zu einer veränderten Wirkung von Blutdrucksenkern, z.B. dem Betablocker **Metoprolol** (Ryu RJ et al., 2016).

Veränderung der Plasmaproteinbindung von Arzneistoffen

Die reduzierte Albuminkonzentration ist relevant für Medikamente mit einer hohen Proteinbindung (> 80%). Das betrifft z.B. Midazolam, Digoxin, Phenytoin, Valproinsäure und antiretrovirale Medikamente wie Lopinavir/Ritonavir. Mit abnehmender Proteinbindung nimmt sowohl die aktiv wirksame Konzentration als auch die Clearance des Arzneistoffes zu. Dem ist Rechnung zu tragen, wenn ein TDM für Arzneistoffe mit hoher Proteinbindung gemacht wird: Wird die totale Konzentration z.B. von Phenytoin oder Valproat bestimmt und daraus die Dosis angepasst, kann das zu Überdosierungen mit Intoxikationen führen, weil die freie Fraktion in der Schwangerschaft nicht zwingend tiefer ist.

Veränderte renale Clearance von Arzneistoffen

Die renale Clearance wird durch die glomeruläre Filtration (eGFR) und die tubuläre Sekretion sowie Rückresorption bestimmt. Die glomeruläre Filtration wiederum wird einerseits durch den Blutfluss (Q) und die ungebundene Fraktion des Arzneistoffes (f_u) bestimmt. Die erhöhte renale Clearance in der Schwangerschaft senkt die Wirksamkeit von Medikamenten, die vorwiegend renal eliminiert werden: Ca. ein Drittel der Arzneistoffe werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Primär renal eliminiert werden **Aminoglykosid-Antibiotika** und Glykopeptide wie Vancomycin (>90% renale Clearance) sowie **Betalactam-Antibiotika** (>80%). Die renale Clearance von Amoxicillin ist um über 50% erhöht (Andrew et al., 2007).

Eine erhöhte renale Clearance wurde auch für folgende Medikamente dokumentiert: Lithium (100%), die Antikonvulsiva Levetiracetam, Gabapentin, Pregabalin (>60%) und die Betablocker Atenolol, Sotalol (>85%), ferner Digoxin (70%) und die Virustatika wie Acyclovir, Lamivudin, Ganciclovir, und Tenofovir (75-90%) (Bodmer M et al., 2013). Neben der erhöhten glomerulären Filtration erhöht auch die verstärkte aktive Sekretion über das in der Schwangerschaft induzierte Transportprotein **OAT1** die Ausscheidung von Amoxicillin.

OCT2 spielt eine wichtige Rolle in der renalen Sekretion von u.a. Metformin, Trimethoprim und der körpereigenen Katecholamine Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, Adrenalin, Serotonin sowie Histamin, Creatinin und Gallensäure. Eine Steigerung der Sekretion in den Nieren über OCT2 konnte am Beispiel Metformin gemessen werden. Metformin ist in einigen Ländern etabliert in der Behandlung von Diabetes bei Schwangeren, in der Schweiz sind entsprechende Bestrebungen im Gang.

P-gp wird durch die Schwangerschaft, aber auch durch gewisse Medikamente oder Nahrungsmittel (Grapefruit), induziert. Steroidhormone und sehr viele Medikamente werden über P-gp in der Niere aktiv ausgeschieden: Azithromycin, Clarithromycin, Citalopram/Escitalopram, Nortriptylin, Digoxin (durchschnittlich um 107% gesteigerte Sekretion: Herbert MF et al., 2008), Morphin oder Prednison. Ferner ist P-gp ein wichtiger Transporter für toxische Fremdstoffe, so wird es bei Krebserkrankungen vermehrt exprimiert und ist verantwortlich für das Versagen der Chemotherapie (Multidrug-Resistance).

Beziehung: Verteilungsvolumen, Clearance und Halbwertszeit

Die Clearance eines Arzneistoffes ist eine wichtige Grösse zur Bestimmung der Erhaltungsdosis (D). Sie wird bestimmt durch das Verhältnis der systemisch verfügbaren Arzneistoffmenge ($F \cdot D$) und der AUC (Fläche unter der Zeit-Konzentrationskurve): $Cl = F \cdot D / AUC$. Die AUC ist neben den Plasmaspiegelbestimmungen in Pharmakokinetikstudien eine wichtige Grösse. Sie ist proportional zu der in die systemische Zirkulation gelangten Arzneistoffmenge.

Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ ist ein Mass für die Eliminationsgeschwindigkeit. Sie ist abhängig von Verteilungs- und Eliminationsprozessen. Bei konstanter Clearance und erhöhtem Verteilungsvolumen steigt die Halbwertszeit. Häufig ist in der Schwangerschaft aber beides, Verteilungsvolumen und Clearance, verändert, was die Voraussage der Halbwertszeit schwierig macht.

Die Halbwertszeit ist eine wichtige Grösse für die Berechnung des Dosisintervalls. Sie kann über die Eliminationskonstante k_e eines Medikamentes ermittelt werden:

$t_{1/2} = \ln 2 / k_e$. k_e lässt sich aus dem Verhältnis von Clearance und Verteilungsvolumen bestimmen: $k_e = Cl / V$.

Das ergibt folgende Beziehung zwischen Halbwertszeit, Verteilungsvolumen und Clearance:

$t_{1/2} = \ln 2 \cdot V / Cl$. Nach fünf Halbwertszeiten werden ca. 97% der steady-state-Konzentration erreicht. Referenzplasmaspiegel beziehen sich auf die Konzentration im Steadystate, deshalb ist das Wissen um die veränderte Halbwertszeit in der Schwangerschaft wichtig für die richtige Interpretation des TDM.

Veränderung der Arzneimittelmetabolisierung in der Leber

Die gesteigerte Aktivität von metabolisierenden Enzymen führt in der Regel zu reduzierten Serumspiegeln.

Über **Cyp3A** werden am meisten Arzneistoffe metabolisiert (Cyp3A4: 55%). Als Testsubstanz für die Phänotypisierung von Cyp3A dient Midazolam. In der Schwangerschaft nimmt die Metabolisierung von Midazolam im Schnitt um 86% zu (Oneda B et al., 2009; Herbert MF et al., 2008).

Beschleunigt abgebaut werden u.a. Steroide (Prednisolon, Prednison), Antihistaminika (Loratadin, Terfenadin), Immunmodulatoren, Calciumkanalblocker (Nifedipin) oder antiretrovirale Medikamente.

Cyp3A4 wird auch durch Medikamente induziert (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut) oder inhibiert, was man sich bei der HIV-Therapie mit Ritonavir als „Booster“ für Lopinavir, das vorwiegend über Cyp3A metabolisiert wird, zu Nutzen macht.

Cyp2D6, das einem starken genetischen Polymorphismus unterliegt, ist im Metabolismus von ca. 30% der Arzneistoffe involviert. Während PM schon bei geringen Dosen einen starken Effekt bzw. UAW's verspüren, können Medikamente bei UM unwirksam bleiben, es sei denn, es handle sich um Prodrugs: UM wandeln Codein schnell zu Morphin um, was in der Stillzeit zu Atemdepression beim Säugling führen kann.

Cyp2D6-Substrate sind Antidepressiva (Amitriptylin, Nortiptylin, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin), Antipsychotika (Haloperidol, Risperidon), Betablocker (Metoprolol als „Modellsubstanz“ für Cyp2D6, Propranolol, Carvedilol), Opiode (Codein, Oxycodon, Tramadol) oder Antiemetika (Metoclopramid, Ondansetron).

Hauptsächlich über **Cyp2C9** werden total ca. 10% aller Arzneistoffe abgebaut. Relevant in der Schwangerschaft ist der beschleunigte Abbau von Phenytoin. Yerby MS et al. konnte 1992 zeigen, dass Phenytoin in allen Trimestern um das 1.5-fache schneller abgebaut wird als postpartum.

Das genetisch polymorphe **Cyp2C19**-Enzym ist u.a. an der Metabolisierung von Antidepressiva (Amitriptylin, Citaloram, Escitalopram, Sertralin), PPI (Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol) und dem Malariamittel Proguanil beteiligt. Die verkürzte Halbwertszeit des Proguanils konnte in einer Studie von

Wangboonskul et al., 1993 gezeigt werden. Klinisch relevant könnte je nach Phänotyp auch der beschleunigte Abbau von Antidepressiva sein.

Cyp2E1 metabolisiert u.a. Paracetamol und Ethanol verstärkt in der Schwangerschaft.

Paracetamol wird über Cyp2E1 zu den aktiven Metaboliten 3-Hydroxy-Paracetamol und dem toxischen Metaboliten N-acetyl-p-benzoquinon-imin abgebaut.

Cyp2B6 ist entscheidend am Metabolismus von Methadon beteiligt. Die gesteigerte Aktivität könnte die Erklärung für die gesteigerte Clearance von Methadon in der Schwangerschaft sein (Dickmann LJ et al., 2013).

UGT1A4 ist bei der Glucuronidierung von Lamotrigin zum inaktiven Metaboliten 2-N-glucuronid beteiligt. Diverse Studien mit Lamotrigin (Deligiannidis KM et al., 2014, Fotopoulou C et al., 2009; Tran TA et al., 2002) konnten eine stark erhöhte Clearance gegen Ende der Schwangerschaft messen. Valproat, Amitriptylin und Imipramin werden auf einem Nebenweg über UGT1A4 metabolisiert.

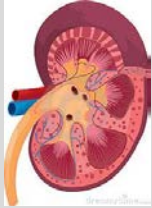
Cyp1A2 ist genetisch polymorph und geschlechterabhängig. Die Aktivität ist bei Frauen geringer und wird durch orale Kontrazeptiva weiter inhibiert. Nahrungs- und Genussmittel können die Aktivität modulieren, z.B. Coffein, Modellsubstrat für dieses Enzym, welches zu 95% über Cyp1A2 abgebaut wird. Tracy et al. konnten an Coffein zeigen, dass die Metabolisierung mit fortschreitender Schwangerschaft abnahm, im letzten Trimenon um bis zu 65%. Langsamer metabolisiert werden in der Schwangerschaft somit auch die Cyp1A2 Substrate Clozapin, Duloxetin, Mirtazapin oder Olanzapin mit somit erhöhtem Risiko einer Überdosierung.

Plazentare Wirkung auf Arzneistoffe


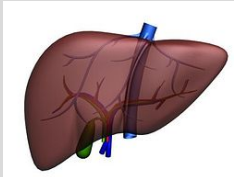
Medikamente passieren die plazentare Einheit v.a. via passive Diffusion. Dabei entscheiden die physikalischen Eigenschaften des Arzneistoffes mit welcher Geschwindigkeit und in welchem Ausmass dieser Übertritt sich vollzieht. Kleine, fettlösliche und ungeladene Moleküle sind besser plazentagängig. Nur wenige Arzneistoffe wie Heparin oder Insulin mit einer molekularen Masse > 800 g/mol passieren die Plazenta kaum. Durch die metabolisch aktiven Phase-I- und II Enzyme in der Plazenta unterliegen Hydrocortison und Prednison einem signifikanten plazentaren Metabolismus und kommen beim Feten als inaktive Metaboliten an. Andere Medikamente werden durch den induzierten Efflux-p-gp-Transporter vermehrt auf die mütterliche Seite transportiert. Dazu gehören Sertralin, Methadon und Digoxin.

Im Folgenden gibt **Tabelle 1** eine Übersicht über die physiologischen Änderungen und pharmakokinetischen Veränderungen in der Schwangerschaft, wie sie aus neueren Review-Artikeln hervorgehen (Tasnif Y et al., 2016; Pariente G et al. 2016; Ansari J et al. 2016). Daneben sind diejenigen betroffenen Medikamente aufgeführt, für die Pharmakokinetikstudien vorliegen. In einem Pocket Guide (ANHANG 1) wurde eine Kurzversion davon für den täglichen Gebrauch erstellt.

Tabelle 1. Physiologische Veränderungen und PK- Veränderungen mit betroffenen und referenzierten Arzneistoffen

Physiologische Veränderung in der Schwangerschaft (Probe)	PK - Veränderungen	betroffene Arzneistoffe/-gruppen (Metabolisierungsweg)	Referenzierte Arzneistoffe
Verteilungsvolumen: Körperwasseranteil + ca. 30% ↑ Körperfettanteil variabel ↑	erhöhtes Verteilungsvolumen und reduzierte maximale Plasmakonzentration → Erhöhung der Initialdosis, Verkürzung des Intervalls - Labetalol: erhöhtes Verteilungsvolumen und erhöhte Clearance verlangsamte Elimination von sehr lipophilen Substanzen	- generell hydrophile Substanzen - Betalactam-Antibiotika - Labetalol - sehr lipophile Substanzen	<u>Betalactam-Antibiotika:</u> Andrew MA et al., 2007 <u>Labetalol:</u> Fischer JH et al., 2014 Rogers RC et al., 1990
Niere:  Renaler Plasmafluss ↑ + 50-85% renale Elimination glomeruläre Filtration ↑ + 40-65 % , bereits ab 6. Schwangerschaftswoche	Generell: Medikamente, die v.a. unverändert renal ausgeschieden werden, erfordern in der Schwangerschaft eine Dosiserhöhung Für Gabapentin und Pregabalin gibt es keine Pharmakokinetikdaten bei Schwangeren, ein TDM ist jedoch für die Behandlung der Epilepsie empfohlen Acyclovir, Tenofovir: renale Elimination <u>und</u> tubuläre Sekretion Amoxicillin: Erhöhte renale Clearance und sekretorische Elimination (+40%), t _{1/2} sinkt von 1.6h auf 1.2h (-25%), C _{max} im 3. Trimester : -34% (auch wegen erhöhtem Verteilungsvolumen) Lithium: Glomeruläre Filtration: +30-50% → TDM obligat, während und nach der Geburt alle 2(-4) Wochen, peripartal wöchentlich. Dosiserhöhung 2./3. Trimester meist notwendig. Achtung unter der Geburt: die Nierenfunktion ist massiv eingeschränkt: 1 Woche vor Geburt absetzen oder Dosisreduktion um 30-50%, Dosisreduktion postpartal	Medikamente, die v.a. unverändert renal ausgeschieden werden: - Gabapentin - Pregabalin - Atenolol - Acyclovir, Lamivudin, Tenofovir u.a. Virustatika Amoxicillin Lithium Digoxin Levetiracetam Cefazolin Cefuroxime	<u>Gabapentin, Pregabalin:</u> es gibt keine Pharmakokinetikstudien bei Schwangeren <u>Amoxicillin:</u> Andrew MA et al., 2007 <u>Lithium:</u> Malhi GS et al., 2011 Grandjean EM et al., 2009 Newport DJ et al., 2005 Llewellyn A et al., 1998 <u>Digoxin:</u> Hebert MF et al., 2008 Eadie MJ, et al., 1977 <u>Levetiracetam:</u> Cappellari A et al., 2015 Garrity LC et al., 2014 Sabers A et al., 2009 Tomson T et al., 2007 u.a.

	<p>Digoxin: Cl erhöht, Intervallverkürzung kann erforderlich sein, TDM</p> <p>Levetiracetam: Cl: + 169% (+ 97-242%), C_{max}: - 60% im 3. Trimenon</p> <p>Cefazolin: erhöhte Clearance, tiefere C_{max}, t_{1/2}: -35% Cefuroxim: erhöhte Clearance + 42%, t_{1/2}: -25% Gentamicin: erhöhte Clearance, Intervallverkürzung (von 8h auf 6h) empfohlen</p>	Gentamicin	<p><u>Cefazolin:</u> Philipson A et al., 1987</p> <p><u>Cefuroxim:</u> Philipson A et al., 1982</p> <p><u>Gentamicin:</u> Popovic J et al., 2007</p>
<p>renale Elimination aktive renale Sekretion P-gp ↑ + 107% (Digoxin)</p>	<p>Azithromycin: Clearance erhöht, PK Veränderung erfordert <u>keine</u> Dosisanpassung wegen guter Gewebegängigkeit</p> <p>Citalopram/Escitalopram, Paroxetin, Sertralin: Clearance der SSRI ist v.a. im 3. Trimester erhöht, z.T. sehr variabel. Monitoring (klinische Symptome), TDM empfohlen</p> <p>Nortriptylin (auch aktiver Metabolit von Amitriptylin): Clearance der TZA im 3. Trimester erhöht: TDM dringend empfohlen</p> <p>Digoxin: Cl erhöht, Intervallverkürzung kann erforderlich sein, TDM (auch durch glomeruläre Filtration, s.o.)</p> <p>Morphin: Clearance erhöht (siehe unter UGT)</p> <p>Phenytoin: Cl: +19 bis +150%, Plasmakonzentration:-60 bis -70% (TDM: freie Fraktion bestimmen)</p>	<p>Azithromycin (relevanter Weg)</p> <p>Citalopram/ Escitalopram (relevanter Weg) Paroxetin (relevanter Weg) Sertralin (Nebenweg) Nortriptylin (relevanter Weg)</p> <p>Digoxin (relevanter Weg)</p> <p>Morphin (relevanter Weg)</p> <p>Phenytoin (relevanter Weg)</p>	<p><u>Azithromycin:</u> Sutton AL et al., 2015</p> <p><u>Citalopram:</u> Sit DK et al., 2008 Heikkinen T et al., 2002</p> <p><u>Paroxetin:</u> Hostetter A et al., 2000</p> <p><u>Sertralin:</u> Paulzen M et al., 2017 Freeman MP et al., 2008 Sit DK et al., 2008 Hostetter A et al., 2000</p> <p><u>Digoxin:</u> Hebert MF et al., 2008 Eadie MJ, et al., 1977</p> <p><u>Phenytoin:</u> Pennell PB et al., 2008</p>
<p>aktive renale Sekretion OAT1 ↑ + > 50% (Amoxicillin)</p>	<p>Amoxicillin: erhöhte aktive Ausscheidung von > 50% über OAT1</p>	Amoxicillin	<p><u>Amoxicillin:</u> Ansari J et al., 2016 Andrew MA et al., 2007</p>

	Tenofovir: Tiefere AUC (-37% im 2. Trimester) und mittlere Plasmakonzentrationen (-12% im 3. Trimester) auch wegen erhöhter glomerulärer Filtration	Tenofovir (relevanter Weg)	<u>Tenofovir:</u> Best BM et al., 2015
renale Elimination aktive renale Sekretion OCT2 ↑ + 38-45% (Metformin)	Metformin: renale Clearance liegt ca. 3.5-fach oberhalb der Creatininclearance: aktive tubuläre Sekretion Cl: +49% im 2. Trimester, +29% im 3. Trimester aufgrund der um 45% bzw. um 38% gesteigerten Sekretion in der Schwangerschaft (neben erhöhter glomeruläre Filtration)	Katecholamine: Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, ferner Histamin, Creatinin und Gallensäure werden über OCT2 ausgeschieden Metformin (relevanter Weg)	<u>Metformin:</u> Eyal S et al., 2010
Blut:  reduzierte Plasmaproteinbindung	Generell: low extraction drugs mit hoher Plasmaproteinbindung haben eine erhöhte Clearance und tiefere Steady-state-Plasmakonzentrationen. Bei reduzierter Plasmaproteinbindung kann die Wirkung (durch die erhöhte, aktiv wirksame freie Fraktion) aber auch die Clearance der Arzneistoffe zunehmen. Diazepam: Reduzierte Plasmaproteinbindung in der Schwangerschaft, erhöhte freie Fraktion: Wirkung verstärkt Lopinavir/Ritonavir: die reduzierte Proteinbindung kann die Wirkung des Medikamentes trotz beschleunigter Metabolisierung aufrecht erhalten	low extraction drugs mit hoher Plasmaproteinbindung Bsp. Phenytoin Diazepam Lopinavir/Ritonavir	<u>Phenytoin:</u> Pennell PB et al., 2008 <u>Diazepam:</u> Lee JN. et al., 1982 <u>Lopinavir/Ritonavir:</u> s.u.
Leber:  Cyp3A ↑ + 86- 124% (Midazolam) grössere Aktivität in der Schwangerschaft	Generell: Aktivierung der Phase-I-Enzyme Cyp3A, Cyp2D6 (variabel), Cyp2C9, Cyp2C19 (variabel), Cyp2E1, Cyp 2B6. Aktivierung der Phase-II- Enzyme: UGT, z.T. SULT. Reduktion von Cyp1A2. Midazolam wird zu 99% durch oxidative Biotransformation über die Isoenzyme Cyp3A4 und Cyp3A5 metabolisiert. Cl: Midazolam +86%, Cl: 1- Hydroxy-midazolam (aktiver Metabolit): +124% Midazolam wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen! Dextromethorphan/3-hydroxymorphinan metabolic ratio:	Medikamente mit hohem first-pass- Metabolismus über induzierte Enzyme Midazolam (Hauptweg) (Modellschubstanz) Dextromethorphan Prednison, Prednisolon (Hauptweg)	<u>Midazolam:</u> Tasnif Y et al., 2016 Hebert MF et al., 2008, <u>Dextromethorphan:</u> Tracy TS et al., 2005 <u>Nifedipin:</u> Prevost RR et al., 1992 <u>Lopinavir/Ritonavir :</u> Salem AH et al., 2016

	<p>+ 35-38%, schneller Metabolisierung Nifedipin: Orale Clearance 4 x höher, $t_{1/2}$: -50%, evtl. kürzere Intervalle erforderlich</p> <p>Lopinavir/ Ritonavir :Trotz erhöhter Metabolisierung bleibt die f_u in einem therapeutisch wirksamen Bereich: Keine generelle Dosiserhöhung notwendig. TDM und Monitoring auf Viruslast und $CD4^+$. In vereinzelt Situationen (Viruslast zu hoch, Spiegel tief) kann eine Dosiserhöhungen im 3. Trimester erforderlich sein</p> <p>SSRI: Clearance ist v.a. im 3. Trimester erhöht, z.T. sehr variabel. Monitoring (klinische Symptome), TDM empfohlen</p> <p>Carbamazepin: Freie Fraktion +16% (+13-19%), totale Konz. 79%, Cl: +27% (+16 bis +40%), TDM empfohlen, wahrsch. keine Dosisanpassung erforderlich wegen nur minim reduzierter freier Fraktion</p> <p>Clindamycin: Tieferer Plasmaspiegel wurden gemessen, jedoch konnte keine genaue Dosisangabe gemacht werden</p>	<p>Loratadin (Hauptweg) Terfenadin (Hauptweg)</p> <p>Nifedipin (Hauptweg)</p> <p>Darunavir/ Ritonavir (Hauptweg) Lopinavir/ Ritonavir (Hauptweg) Saquinavir</p> <p>Citalopram/ Escitalopram (relevanter Weg) Fluoxetin, Paroxetin, Amitriptylin (Nebenweg)</p> <p>Carbamazepin (Hauptweg)</p> <p>Clindamycin (Hauptweg)</p>	<p>Patterson KB et al., 2013 Fayet-Mello A. et al., 2013 Best BM et al., 2010 Fauchet F et al., 2010 Mirochnick M et al., 2008 Baroncelli S et al., 2008 Stek AM et al., 2006</p> <p><u>Citalopram:</u> Sit DK et al., 2008 Anderson GD et al., 2005 Heikkinen T et al., 2002</p> <p><u>Carbamazepin:</u> Johnson EL et al., 2014 Yerby MS et al., 1985 Battino D et al., 1985</p> <p><u>Clindamycin:</u> Muller AE et al., 2009</p>
<p>Cyp 2D6 ↑(polym.) + 1.5-2.8-fach erhöht (Metoprolol) Aktivität erhöht in der Schwangerschaft</p> <p>verschiedene Phänotypen: die Metabolisierung ist in der Schwangerschaft je nach Phänotyp anders beeinflusst</p>	<p>Metoprolol: Cl: 4.4x höher in der Schwangerschaft*, Cl: 2-13-fach erhöht**, $t_{1/2}$: -23%*, AUC: -80%*, C_{max}: -20-40%*, C_{max}: -12-55%** Durchschnittliche Cl: +184%, Unterscheidung UM, RM, IM, PM: UM 19-fach höhere Clearance als bei PM***</p> <p>TZA: Dosiserhöhung ab Ende 2., anfangs 3. Trimester evtl. erforderlich: TDM dringend empfohlen und Monitoring auf depressive Symptomatik</p> <p>SSRI: Clearance ist v.a. im 3. Trimester erhöht, z.T. sehr variabel. Monitoring (klinische Symptome), TDM empfohlen</p>	<p>Metoprolol (Hauptweg) Propranolol (relevanter Weg) Amitriptylin (relevanter Weg) Nortriptylin (Hauptweg) Fluoxetin (relevanter Weg) Paroxetin (Hauptweg) Sertralin (Nebenweg) Citalopram (relevanter Weg) Risperidon</p>	<p><u>Metoprolol:</u> Ryu R et al., 2016*** Hoegstedt S et al., 1983*, 1985**, 1993</p> <p><u>TZA und SSRI:</u> s.o.</p>

	Codein: UM wandeln Codein schnell zu Morphin um: CAVE Stillzeit!	(Hauptweg) Haloperidol (relevanter Weg) Codein (relevanter Weg) Oxycodon (Nebenweg) Tramadol (Hauptweg) Metoclopramid (relevanter Weg)	
Cyp2C9 ↑ + 1.4-1.5-fach erhöht (Phenytoin) Genetisch bedingt kann die Aktivität stark herabgesetzt sein. Grössere Aktivität in der Schwangerschaft	Phenytoin: Cl: +19 bis +150%, Plasmakonz.: -60 bis -70%	Phenytoin (Hauptweg)	<u>Phenytoin:</u> Tomson T et al. 1994 Yerby MS et al., 1992
Cyp2C19 ↑ (polym.) versch. Resultate, je nach Genotyp	Proguanil: Clearance im 3. Trimester um 50% <u>reduziert</u> TZA: Dosiserhöhung ab Ende 2., anfangs 3. Trimester evtl. erforderlich: TDM dringend empfohlen und Monitoring auf depressive Symptomatik SSRI: Clearance ist v.a. im 3. Trimester erhöht, z.T. sehr variabel. Monitoring (klinische Symptome), TDM empfohlen	Proguanil (Hauptweg) Citalopram/ Escitalopram (Hauptweg) Sertralin (relevanter Weg) Amitriptylin (relevanter Weg)	<u>Proguanil:</u> McGready R et al., 2003, Wangboonskul J et al. 1993
Cyp1A2 - 30-65% (Coffein) <u>gesenkt</u> v.a. gegen Ende Schwangerschaft; bei Frauen weniger aktiv als bei Männern.	Die Metabolisierung über Cyp1A2 ist in der SS verlangsamt Coffein: Clearance im 3. Trimester um 65% <u>reduziert</u>	Coffein (Hauptweg) Theophyllin (Hauptweg) Amitriptylin (Nebenweg) Imipramin (relevanter Weg) Duloxetin (Hauptweg) Mirtazapin (relevanter Weg) Clozapin (Hauptweg)	<u>Coffein :</u> Tsutsumi K. 2001 Knutti R. et al, 1981 <u>Duloxetin, Mirtazapin</u> <u>Olanzapin, Clozapin:</u> Keine Pharmakokinetikstudien an Schwangeren

Cyp2B6 ↑ +1.5-3-fach erhöhte Aktivität in der Schwangerschaft (Methadon)	Methadon: erhöhte Clearance die Aktivitätssteigerung von Cyp2B6 um das 1.5-3-fache wurde im Labor unter Zugabe der im 3. Trimester entsprechender Estrogendosierung gemessen	Methadon	<u>Methadon:</u> Dickmann LJ et al., 2013 Albright B et al., 2011
Cyp2E1 ↑ +1.8-fach erhöhte Aktivität in der Schwangerschaft (Paracetamol)	Paracetamol: Cl: erhöht, +58%, oxidative Cyp- Metabolisierung: + 88%, Cyp2E1: 1.8-fach erhöht t1/2: erniedrigt	Paracetamol (relevanter Weg)	<u>Paracetamol:</u> Kulo A et al., 2012, 2013 Beaulac-Baillargeon L et al., 1994 Miners JO et al., 1986
UGT1A4 ↑ +65-264% (Lamotrigin) erhöhte Aktivität der Glucuronidierung in der Schwangerschaft	Lamotrigin: Cl: +65 bis +230%, stark variable Clearance, v.a. im 2. und 3. Trimester z.T. massiv erhöht Die Clearance fällt in den Tagen nach der Geburt schnell wieder auf den Wert von vor der Schwangerschaft ab; Plasmakonz.: -53 bis -66%	Lamotrigin (Hauptweg)	<u>Lamotrigin:</u> Reisinger TL et al., 2013 Pennell PB et al. 2004 und 2008 De Haan GJ et al., 2004 u.a.
UGT2B7 ↑ (Morphin)	Morphin: Cl: + 70%, t1/2: - 43%, Metabolisierung über UGT2B7, Variable Studienresultate für Metabolisierung über UGT2B7 im 3. Trimester (betrifft Morphin, Zidovudin, Oxazepam)	Morphin Olanzapin (relevanter Weg)	<u>Morphin:</u> Gerdin E et al., 1990
UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B15 ↑ Glucuronidierung: +75%	Paracetamol: Cl total: + 58%, davon Glucuronidierung: +75%	Paracetamol	<u>Paracetamol :</u> s.o.

Die fett gedruckten Wirkstoffe werden im Text noch genauer erläutert.

TDM : Therapeutic drug monitoring (Plasmaspiegelbestimmungen)

4.3 Physiologische Veränderungen postpartal

Nach der Entbindung bilden sich die physiologischen Veränderungen der Schwangerschaft unterschiedlich schnell auf den Zustand einer Nichtschwangeren zurück. Während die Enzymaktivitäten relativ rasch nach der Geburt wieder abnehmen, bleibt die gesteigerte renale Elimination noch bis zu drei Monaten postpartal bestehen. Damiteinher gehen auch die Pharmakokinetikveränderungen mit der Folge, dass allenfalls getroffene Anpassungen in der Wahl der Medikamente oder den Dosierungen wieder neu beurteilt bzw. angepasst werden müssen. Dies ist oftmals eine kritische Phase in der Arzneimitteltherapie, die ein engmaschiges Monitoring und u.U. TDM erfordert, bis die richtige Dosis sich eingependelt hat. Hier sind insbesondere auch Pharmakokinetikstudien von grossem Nutzen, die neben dem Zeitraum der Schwangerschaft auch die postpartale Zeit und Stillzeit in ihren Messungen einbeziehen, aus denen sich erahnen lässt, über welchen Zeitraum nach der Entbindung die Anpassungen erforderlich sind.

Im Falle einer stillenden Frau müssen auch die Wirkungen auf das gestillte Kind berücksichtigt werden, welches über die Muttermilch ebenfalls „mittherapiert“ wird. Dabei gibt es durchaus Arzneistoffe, welche in der Schwangerschaft für das werdende Kind verträglich waren, ein gestilltes Kind nun aber belasten würden. Auch hier muss u.U. ein Wechsel der Medikamente vorgenommen werden. Grundsätzlich sind diejenigen Arzneistoffe problematisch, die bei der Mutter einen fehlgeleiteten Stoffwechsel korrigieren (z.B. Fehlfunktion der Schilddrüse) und dann beim Kind eine entsprechende Fehlregulation auslösen. Problematisch sind auch diejenigen v.a. fettlöslichen Substanzen, die in der Muttermilch kumulieren und einen sedierenden Effekt haben. Sie können bei entsprechend langer Anwendungszeit zu toxischen Plasmakonzentrationen beim gestillten Kind führen und dieses lebensbedrohlich sedieren. Sedierende Arzneistoffe sind deshalb langfristig kontraindiziert, allen voran die fettlöslichen Opiate/Opioide, bei denen zusätzlich noch pharmakogenetische Unterschiede bestehen, die meistens, v.a. beim gestillten Kind, nicht bekannt sind. In vielen Fällen überwiegen jedoch die Vorteile des Stillens (ernährungstechnisch, immunologisch, psychologisch) die Nachteile, so auch bei Antidepressiva und Antiepileptika, unter Überwachung des Säuglings auf Sedierung, Trinkschwäche, Atemdepression oder Unruhe.

Es gibt diverse Kenngrössen, die das Risiko einer Arzneimitteltherapie in der Stillzeit für das gestillte Kind abschätzen, wie z.B. der Quotient aus der Konzentration in der Muttermilch zu derjenigen im mütterlichen Plasma (M/P Quotient). Die „Relative Dosis“ (über die Muttermilch aufgenommene Menge in mg/kg KG Kind/d relativ zur Dosis der Mutter in mg/kg KG Mutter/d in %) gilt als aussagekräftigerer Wert für die Toxizität. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen diese nicht weiter ausgeführt werden, da der Fokus der Arbeit auf die Pharmakokinetikveränderungen bei der Mutter in der Schwangerschaft gelegt ist.

4.4 Psychopharmaka

4.4.1 Allgemeines

Das Ziel einer Psychopharmakatherapie in der Schwangerschaft ist, einen Rückfall zu verhindern bei möglichst geringer Exposition des Kindes. Die Prävalenz einer Depression während der Schwangerschaft ist in einem ähnlichen Bereich wie postpartal bei 7-23% in den Industrieländern (Stephansson O et al., 2013; Gaynes BN et al., 2005; Llewellyn AM et al., 1997; O'Hara et al, 1996), wobei wichtigste Risikofaktoren Depression in der Anamnese, auch vorangegangene postnatale Depressionen sind.

Schwere psychische Erkrankungen erfordern ein Fortfahren der etablierten medikamentösen Behandlung während der Schwangerschaft. Von einer Umstellung auf ein anderes Therapieregime während der Schwangerschaft wird abgeraten. Rückfälle psychischer Erkrankungen sind für Mutter und Kind denkbar ungünstig und wenn möglich zu verhindern. Bei Absetzen der Therapie in der Schwangerschaft besteht ein besonders hohes Rückfallrisiko. Die Rückfallsrate unter Therapie liegt bei 26%, ohne Therapie bei 68%, davon die Hälfte im ersten Trimester (NICE Guidelines 2007). Weil beides, Depression und Antidepressiva, mit fetalen Problemen oder Frühgeburt assoziiert ist, ist es schwierig, in Studien den Kausalzusammenhang zu finden (Jimenez-Solem E et al., 2014; Wisner KL et al. 1999; Goldberg HL et al., 1994; Rayburn W et al., 1982).

Alle Psychopharmaka sind gut plazenta- und milchgängig. Stillen ist unter Antidepressiva bei guter Überwachung des Säuglings erlaubt, Mittel der Wahl in der Stillzeit ist Sertralin.

Trizyklische Antidepressiva (TZA) sind gut erforscht und scheinen in der Schwangerschaft sicher zu sein (Altshuler LL et al., 1996; Briggs G et al., 1994). Wegen dem besseren Nebenwirkungsprofil und Studien, die keinen negativen Effekt auf den Feten zeigen konnten (Jordan S et al., 2016) wurden SSRI Antidepressiva der ersten Wahl, auch während der Schwangerschaft, allerdings ohne genaues Dosierungsregime für diese (Ericson American Academy, 2000; Kulin NA et al., 1998). Die Sicherheit und Unbedenklichkeit wird jedoch kontrovers diskutiert (Bérard A. et al., 2017). Sertralin und Citalopram sind die SSRI der Wahl in der Schwangerschaft (Gentile S et al., 2005., Kulin NA et al., 1998).

Ferner bergen alle Psychopharmaka das Risiko einer Anpassungsstörung des Neugeborenen, wenn sie im 3. Trimester eingenommen werden. Peripartal kann es unter TZA zu Absetz- und Anpassungsstörungen beim Neugeborenen kommen mit z.B. Zittern, Erregbarkeit und erhöhter Krampfbereitschaft (Cowe L et al., 1982, Schimmell MS et al., 1991, Källén BA et al., 2004).

Auch bei den SSRI, im letzten Trimester eingenommen, kommt es bei 20-30% der Neugeborenen zu Anpassungsstörungen (versus 6-9% der nicht SSRI exponierten Neugeborenen) unmittelbar nach der Geburt bis ca. 2 Wochen danach mit Hyper- oder Hypotonie, Zittern, Übererregbarkeit, Hypoglykämie, Blutungsstörungen (SSRI hemmen die Plättchenaggregation) und in seltenen Fällen zu QT- Zeitverlängerung sowie einem geringen Risiko für persistierende pulmonale Hypertonie (Chambers CD et al., 2006).

Richtige Dosierung von Antidepressiva in der Schwangerschaft

Durch die in der Schwangerschaft veränderte PK der psychoaktiven Substanzen liegen v.a. in der Spätschwangerschaft tiefere Spiegel vor, mit zum Teil verminderter klinischer Wirkung. Die induzierte Metabolisierung von TZA und SSRI gegen Ende des zweiten und Anfang des dritten Trimesters konnte in diversen Studien gemessen werden. Sie unterliegt jedoch einer grossen interindividuellen Variabilität. Vorteil der TZA ist die gute Therapiekontrolle mit TDM: Die Plasmakonzentration korreliert gut mit der klinischen Wirkung. Nachteile sind die unerwünschten Wirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation u.a. anticholinerge Effekte sowie die Toxizität bei Überdosierung.

Der heutige Stand ist die Empfehlung, bei TZA immer ein TDM in regelmässigen Abständen, mindestens in jedem Trimesters und innerhalb 24h nach der Geburt zu machen (Bergemann N et al., 2009). TDM bei SSRI ist nicht gleich evidenzbasiert. Zwar korreliert die Plasmakonzentration besser mit dem klinischen Effekt als die Dosierung des Medikamentes, jedoch können die Zielplasmaspiegel interindividuell stark variieren.

Die pragmatische Dosisstrategie bei SSRI ist, die klinisch wirksame Dosierung beizubehalten bei monatlichem Monitoring depressiver Symptome (Hamilton Depressive Scale) und die Dosierung bei Auftreten von depressiven Episoden zu erhöhen. Um das Kind nicht unnötig hohen Spiegel auszusetzen, wird in der Literatur jedoch auch bei SSRI TDM empfohlen. Hierzu soll eine individuelle Baseline (individueller therapeutischer Bereich) in der asymptomatischen, präkonzeptionellen Phase als Zielwert während der Schwangerschaft

festgelegt werden (Deligiannidis KM et al., 2014; Freeman, MP et al., 2008; DeVane CL, 2002; Mauri M et al., 2002).

Das **peripartale Management** wird kontrovers diskutiert: Wegen der pulmonalen Hypertonie empfehlen einige Experten (Alwans S et al., 2016) wenn möglich die SSRI im letzten, für die Lungenreifung entscheidenden Monat, zu reduzieren, auch wegen der möglichen Anpassungsstörungen beim Neugeborenen. Diese Empfehlung steht im Gegensatz zur Empfehlung der Dosiserhöhung im 3. Trimester wegen der beschleunigten Elimination. Aus diesem Grund dient das TDM mit Zielplasmaspiegeln im unteren Referenzbereich und ein engmaschiges Beobachten der Symptomatik einer sicheren Pharmakotherapie.

Die **postpartale** physiologische Rückbildung kann zu Überdosierung mit unerwünschten Wirkungen führen, v.a. wenn die Dosis während der Schwangerschaft erhöht wurde. Wann und ob postpartal die SSRI Dosierung gesenkt werden soll, wird kontrovers diskutiert. Postnatale Depressionen betreffen 1 von 8 Frauen (Gaynes BN et al, 2005). Somit wird von einigen Experten empfohlen, wenn keine unerwünschten Wirkungen auftreten, mit der gleichen Dosierung fortzufahren bis mindestens 6 Wochen postpartal. Auch hier empfiehlt sich ein enges Monitoring während der ersten Wochen postpartum mit Fokus auf Anzeichen von Überdosierung aber auch Depression, danach alle 2- 4 Wochen.

Dosierung mittels TDM in der Schwangerschaft

Einige Experten empfehlen bei jeder Psychopharmakotherapie in der Schwangerschaft oder Stillzeit zu überprüfen, ob die Plasmakonzentration im therapeutischen bzw. individuell bestimmten therapeutischen Referenzbereich liegt, um das Risiko eines Rückfalls aber auch die Exposition des Kindes zu minimieren (Hiemke C et al., 2011; Deligiannidis KM et al., 2014).

Bei TZA ist TDM wegen UAW's dringend empfohlen und in der Schwangerschaft wird es auch bei SSRI, SNRI, Lamotrigin, Levetiracetam und Valproat empfohlen, für Lithium ist es obligat. Voraussetzung für ein aussagekräftiges TDM ist die Korrelation zwischen Plasmaspiegel, Pharmakodynamik und klinischem Effekt. Mittels radioaktivem PET konnte gezeigt werden, dass die Blockade der Neurotransmitterrezeptoren der Psychopharmaka dosisabhängig erfolgt, die Serumspiegel also mit dem pharmakologischen Effekt korrelieren, kaum jedoch mit der täglich eingenommenen Dosis aufgrund der sehr variablen Pharmakokinetik. Für TZA konnte diese Relation in diversen Studien gezeigt werden und für die verschiedenen Substanzen der Referenzbereich für Serumspiegel bestimmt werden.

Der **therapeutische Referenzbereich** definiert die Wirkstoffkonzentration im Blut mit einer unteren Grenze, unterhalb welcher die Wirkung des Medikamentes für einen therapeutischen Effekt unzureichend ist, und einer oberen Grenze, oberhalb welcher die unerwünschten Wirkungen bzw. Toxizität zunehmen bzw. es zu keiner Verbesserung der Wirkung mehr kommt. Der therapeutische Referenzbereich dient als Orientierungshilfe und liegt nicht grundsätzlich für jede Person im gleichen Bereich bzw. wurde dieser an Nichtschwangeren festgelegt und es ist ungewiss, ob er für Schwangere die gleiche Gültigkeit hat.

Das Konsensuspapier der Arbeitsgruppe TDM der AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) hat Daten von über 749 wissenschaftliche Arbeiten über 65 Psychopharmaka gesammelt und daraus Pharmakokinetikdaten, sofern bekannt, sowie Empfehlungen zum TDM (bei Nichtschwangeren) zusammengestellt (Patsalos PN et al., 2008).

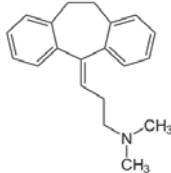
Im folgenden wurden die Pharmakokinetikstudien für die Psychopharmaka Amitriptylin, Citalopram, Sertralin und Lithium genauer studiert (ANHANG 2).

4.4.2 Trizyklische Antidepressiva

Amitriptylin

Amitriptylin und der aktive Metabolit Nortriptylin werden über verschiedene Cyp-Enzyme metabolisiert, welche wiederum sehr variabel, je nach Genotyp, in der Schwangerschaft induziert werden. Die meist erhöhte Clearance im 3. Trimester muss gemäss TDM und Monitorisierung der klinischen Symptome evtl. durch Dosiserhöhung ausgeglichen werden (Deligiannidis KM et al., 2014). Gegen Ende der Schwangerschaft kann eine 1.3-2-fach höhere Dosierung erforderlich sein, um den Serumspiegel zu halten (Wisner KL et al., 1993). Die Dosierung muss nach der Geburt, ebenfalls durch engmaschiges Monitorisieren, wieder schrittweise gesenkt werden.

Tabelle 2. Pharmakokinetik von Amitriptylin

Amitriptylin	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Relevanter Weg: Cyp2C19 (polym.), Cyp2D6 (polym.), Nebenweg: Cyp1A2, Cyp2C9, Cyp3A, P-gp, UGT1A3, UGT1A4 wenig unverändert renal; Metabolismus unterliegt genetischem Polymorphismus	Relevanter Weg: Cyp2C19↑(polym.), Cyp2D6↑(polym.), Nebenweg: Cyp1A2, Cyp2C9↑, Cyp3A↑, P-gp↑, UGT1A3, UGT1A4↑ wenig unverändert renal↑ Clearance ↑
Metaboliten	Nortriptylin (gleich stark pharmakologisch wirksam)→ Cyp2D6 (polym.), Cyp2C19 (polym.), Cyp3A, Cyp1A2, P-gp 10- Hydroxymetaboliten (halb so stark wirksam)	Nortriptylin → Cyp2D6↑(polym.), Cyp2C19↑(polym.), Cyp3A↑, Cyp1A2, P-gp↑ Clearance des aktiven Metaboliten ↑
Halbwertszeit	20 h (Nortriptylin 30 h)	reduziert
Bioverfügbarkeit	48% (First-pass-Metabolismus)	reduziert
Steady-State	nach 7-10 d	
Verteilungsvolumen	14 l/kg	
Plasmaproteinbindung	95%	reduziert
Dosierung (Maximal-ED)	20-25mg 3x/d, max. 150mg/d (ambulant)	entsprechend TDM, Symptom-Monitoring: evtl. Dosiserhöhung im 3. Trimester; nach der Geburt Dosisreduktion
Referenzplasma-spiegel	Amitriptylin + Nortriptylin: 80-200 ng/ml (370-925 nmol/l) Alert level: 300 ng/ml	TDM monatlich
Überdosierung	Störung in der Reizleitung des Herzens, Kopfschmerzen, Schwindel, anticholinerge Symptome	Symptome postpartal? → Dosisreduktion

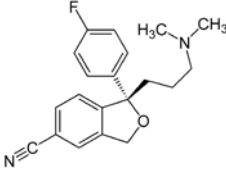
↑ = beschleunigte Metabolisierung und Clearance; polym. = genetisch bedingt variabel aktiv

4.4.3 SSRI

Citalopram

Die Metabolisierung von Citalopram läuft über verschiedene Cyp-Enzyme, die in der Schwangerschaft, v.a. im letzten Trimenon, sehr variabel induziert sein können. Während der Schwangerschaft ist ein TDM bei Citalopram empfohlen (Heikkinen T et al., 2002), um eine genügende klinische Wirkung bei möglichst geringer fetaler Exposition zu erlangen. Entgegen ersten Studien von Hostetter et. al., 2000, die eine Dosissteigerung bei 2/3 der Frauen im 3. Trimester postulierte (allerdings wurde die Studie mit Sertralin, Paroxetin und Fluoxetin gemacht und das Resultat auf alle SSRI übertragen), benötigten in der Studie mit Citalopram von Heikkinen et al. 2002, nur 1 von 11 Frauen eine Dosiserhöhung, obwohl im Schnitt tiefere Plasmakonzentrationen gemessen wurden. Gemäss Heikkinen reichen schon tiefere Plasmakonzentrationen in der Schwangerschaft für Euthymie. Allerdings konnte eine Studie aufzeigen, dass Citalopramspiegel unterhalb 50ng/ml signifikant reduzierte klinische Effekte hatten (Ostad et al., 2011). Wegen der grossen Variabilität in der Metabolisierung kann der Plasmaspiegel nicht aufgrund der Dosierung vorhergesagt werden. Weitere Pharmakokinetikstudien von O'Brien et al., 2010, Sit et al., 2008, Freeman et. al, 2008 bestätigten alle die variabel beschleunigte Metabolisierung von Citalopram in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft mit rascher Reduktion postpartal.

Tabelle 3. Pharmakokinetik von Citalopram

Citalopram	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Hauptweg: Cyp2C19 (polym.), (ca. 60%) Relevanter Weg: Cyp3A (ca. 30%) Cyp2D6 (polym.), (ca. 10%) P-gp Nebenweg: unverändert renal (zusammen ca. 15%)	Hauptweg: Cyp2C19↑(polym.) , Relevanter Weg: Cyp3A↑ Cyp2D6↑(polym.) P-gp↑ Nebenweg: unverändert renal↑ Sehr variabel induzierte Metabolisierung; Clearance↑
Metaboliten	- Desmethyleitalopram (aktiv, weniger als Citalopram) → Cyp2D6 (polym.), - Didesmyleitalopram (aktiv, weniger als Citalopram) - citalopram-N-oxid (aktiv, weniger als Citalopram) - desaminiertes Propionsäurederivat (inaktiv)	- Desmethyleitalopram → Cyp2D6↑(polym.) - Didesmyleitalopram - citalopram-N-oxid - desaminiertes Propionsäurederivat
Enantiomere Citalopram	Racemat aus R- und S-Citalopram S-Citalopram = aktiveres Enantiomer	auch Escitalopram unterliegt einer variabel induzierten Metabolisierung
Halbwertszeit	33h (19-45h)	reduziert
Bioverfügbarkeit	80%	
Verteilungsvolumen	12-17 l/kg	
Plasmaproteinbindung	ca. 55%	
Steady-State	nach 7d	

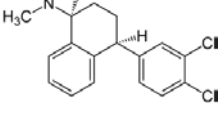
Referenz-plasmaspiegel	50-110 ng/ml Alert level: 220 ng/ml	Ziel sind Plasmaspiegel im unteren Referenzbereich, je nach klinischen Symptomen. Aufgrund der Dosierung sind die Plasmaspiegel nicht vorhersehbar.
Dosierung (Maximal-ED)	20mg/d (40mg/d) Tagesmaximaldosien von 40mg Citalopram soll nicht überschritten werden wegen QTc-Zeitverlängerung	Dosiserhöhung kann ab Ende 2. Trimester erforderlich sein: monatliches Monitoring (depressive Symptome) und TDM. Nach der Geburt Dosisreduktion.
Überdosierung	QTc- Zeitverlängerung, Nausea...	Monitorisierung postpartal!

Sertralin

Auch Sertralin wird über verschiedene, variabel induzierte Cyp-Enzyme abgebaut und vermehrt aktiv renal ausgeschieden. Eine Clearance-Zunahme wurde auch für Sertralin im 3. Trimester gemessen (Freeman et al., 2008). Spezifisch für Sertralin ist, dass es über den Efflux-Transporter P-Glykoprotein in der Plazenta aktiv auf die mütterliche Seite transportiert wird, was die tiefere fetale Exposition des Foeten im Vergleich zu anderen SSRI erklären könnte (Hendrick, V. et al., 2003).

Die Dosisanpassung gegen Ende der Schwangerschaft erfolgt gleich wie bei Citalopram.

Tabelle 4. Pharmakokinetik von Sertralin

Sertralin	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Relevanter Weg: Cyp2B6 → Inhibitor Relevanter Weg: Cyp2C19(polym.), Relevanter Weg: Cyp3A Nebenweg: Cyp2C9 Nebenweg: Cyp2D6 (polym.), → Inhibitor Nebenweg: MAO Nebenweg: P-pg → Inhibitor Nebenweg: UGT2B7	Relevanter Weg: Cyp2B6↑ → Inhibitor Relevanter Weg: Cyp2C19↑(polym.) Relevanter Weg: Cyp3A↑ Nebenweg: Cyp2C9↑ Nebenweg: Cyp2D6 ↑(polym.) → Inhibitor Nebenweg: MAO Nebenweg: P-pg↑ → Inhibitor Nebenweg: UGT2B7 Clearance im 2./ 3. Trimester häufig erhöht, sehr variable Metabolisierung
Metaboliten	Desmethylsertralin → Cyp2B6, Cyp2C9, Cyp2C19 (polym.), Cyp2D6 (polym.), Cyp3A4↑ (ca. 20x inaktiver als Sertralin) Elimination zu gleichen Teilen renal und über die Faeces	Desmethylsertralin → Cyp2B6↑, Cyp2C9↑, Cyp2C19↑(polym.), Cyp2D6↑(polym.), Cyp3A4↑ (ca. 20x inaktiver als Sertralin) Elimination zu gleichen Teilen renal ↑ und über die Faeces
Halbwertszeit	24h (22-36h) Desmethylsertralin 62-104h	reduziert
Bioverfügbarkeit	32% Gastrointestinale Resorption zu 70% extensiver First-pass-Effekt	First-pass-Effekt verstärkt
Plasmaproteinbindung	ca. 98%	reduziert
Verteilungsvolumen	Grosses Verteilungsvolumen	
Referenzplasma-	10-150 ng/ml	Ziel: Plasmaspiegel im unteren

spiegel	Alert level: 300 ng/ml	Referenzbereich, je nach klinischen Symptomen
Steady-State	nach 7d	
Dosierung (Maximal-ED)	50mg/d – max. 200mg/d	Gilt als sicher bis zu einer Tagesdosis von 150mg (Roca A et al., 2011). Dosiserhöhung bei Auftreten von klinischen Symptomen oder abfallenden Serumspiegeln (TDM) gegen Ende der Schwangerschaft. Dosisreduktion nach der Geburt
Überdosierung	Nausea, Benommenheit, Schwindel, Agitation, Krampfanfälle, Tachykardie, QTc-Zeitverlängerung	Monitorisierung postpartal → Dosisreduktion

4.4.4 Moodstabilizer

Als Moodstabilizer werden Lamotrigin, Lithium und atypische Neuroleptika in der Schwangerschaft eingesetzt. Sie sind plazentagängig und für alle Moodstabilizer besteht ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko, besonders bei Einnahme im ersten Trimester. In der Schwangerschaft dürfen Valproat und Carbamazepin wegen erhöhter Teratogenität nicht als Moodstabilizer eingesetzt werden und Lamotrigin sowie Lithium nur bei strenger Indikationsstellung.

Lithium

Lithium wird fast ausschliesslich unverändert renal eliminiert. Die Clearance hängt direkt vom Flüssigkeitshaushalt und der renalen Clearance ab: Als freies Ion wird es glomerulär filtriert (die Lithiumelimination beträgt 20-30% der eGFR) und zu 80% im proximalen Tubulus reabsorbiert (Malhi GS et al., 2011; Grandjean EM et al., 2009). Neben Schwangerschaft beeinflussen Gewicht, Alter, Nierenfunktion und Komedikation die Lithiumspiegel.

Das Fehlbildungsrisiko beim Feten ist erhöht, jedoch nicht in dem Ausmass wie früher angenommen (Cohen et al., 1994), deshalb wird die Therapie bei einer stabil eingestellten Patientin, wenn es keine therapeutischen Alternativen gibt, in der Schwangerschaft fortgesetzt.

Durch den erhöhten renalen Blutfluss und erhöhte glomeruläre Filtration in der Schwangerschaft wird die Lithiumelimination um 30-50% gesteigert, v.a. im 3. Trimester, und das Risiko eines Rückfalls besteht. TDM ist bei Lithium obligat und sollte alle 2-4 Wochen während der Schwangerschaft erfolgen (Ward S et al., 2007, Llewellyn A et al., 1998) und im letzten Monat wöchentlich. Bei Bedarf soll eine Dosiserhöhung erfolgen.

Wird die Ausscheidung gehemmt, kommt es wegen dem engen therapeutischen Bereich von Lithium zu Intoxikationen. Während der Geburt kann die renale Ausscheidungskapazität massiv eingeschränkt sein. Um einen toxischen Spiegel nach der Geburt für Mutter und Kind zu verhindern, soll der Spiegel bei Eintreten vor der Geburt bestimmt werden, und die Dosierung entweder zu Beginn der Wehen reduziert oder für 24- 48 Stunden pausiert werden (Newport et al., 2005). Gemäss Fachinformation soll Lithium bereits 7-10 Tage vor der Geburt abgesetzt werden. Nach der Geburt soll sofort mit der präkonzeptionellen Dosis weitergefahren werden und 24 Stunden nach der Geburt und weiter alle paar Tage, danach alle 4-6 Wochen Serumspiegel gemessen werden (Ward S et al., 2007). Detaillierte und aktuelle Dosisstrategie während und nach Schwangerschaft: Wesseloo R et al., 2017.

Beim Neugeborenen sind Anzeichen einer Lithiumintoxikation möglich wie Zittern, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Saug Schwierigkeiten oder dem „Floppy Infant Syndrom“.
Stillen ist unter Lithium kontraindiziert: 10-50% der mütterlichen Serumlithiumkonzentration geht in die Muttermilch und ins kindliche Blut über, wo es zu Intoxikationen führen kann (Sykes PA et al., 1976, Schou M et al., 1973).

Tabelle 5. Pharmakokinetik von Lithium

Lithium	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg	unveränderte renale Ausscheidung	unveränderte renale Ausscheidung ↑ Die renale Ausscheidung ist schon rel. früh in der Schwangerschaft erhöht mit steigender Tendenz. Unter der Geburt kann die Ausscheidung massiv eingeschränkt sein.
Halbwertszeit	20-27h, ältere P. länger, Jugendliche kürzer; HWT beim Neugeborenen auf 68-96h verlängert.	in der Schwangerschaft reduzierte HWT
Referenzplasmaspiegel	0.5 – 1.2mmol/l Alert level > 1.5 mmol/l	TDM obligat! Niedrigster therapeutischer Spiegel in der Schwangerschaft; TDM sollte alle 2-4 Wochen während der Schwangerschaft erfolgen (Ward S et al., 2007, Llewellyn A et al., 1998) und im letzten Monat wöchentlich.
Steady-State	nach 7d	
Bioverfügbarkeit	praktisch vollständige Absorption, pH-unabhängig	
Plasmaproteinbindung	keine	
Verteilungsvolumen	0.7-0.9 l/kg, in allen Kompartimenten, Anreicherung in Schilddrüse	
Dosierung (Maximal-ED)	Die Dosierung sollte sich wegen der engen therapeutischen Breite am Serumspiegel orientieren	Retardformulierung anwenden. gemäss TDM, meist Dosiserhöhung in der SS notwendig. 7-10 Tage vor der Geburt absetzen oder Dosis um 30-50% reduzieren. Dosisreduktion nach der Geburt.
Überdosierung	Toxizität kann auftreten wenn die renale Ausscheidung reduziert ist, z.B. Erbrechen, Diarrhoe, Flüssigkeitsverlust: Intoxikationszeichen sind Diarrhoe, Erbrechen, Ataxie, Tremor, Hypertonie, Verwirrtheit	Monitorisierung nach Geburt → Dosisreduktion (gemäss TDM)

4.5 Antiepileptika (AED)

4.5.1 Allgemeines

Die Herausforderung der Behandlung einer Schwangeren mit Epilepsie ist das sorgfältige Abwägen zwischen dem Erlangen der Anfallsfreiheit während der Schwangerschaft und möglichst geringer Exposition des Feten durch das Medikament.

Epilepsie ist die häufigste neurologische Erkrankung während einer Schwangerschaft und tritt bei einer von 200 schwangeren Frauen auf (Beyenburg S et al., 2004). Die Mehrzahl der Patientinnen wird mit einer Langzeittherapie mit AED behandelt, welche alle ein teratogenes Potenzial haben. Das teratogene Potenzial ist jedoch unterschiedlich (Valproat > Carbamazepin > Lamotrigin, Levetiracetam), immer dosisabhängig und generell bei Kombinationstherapien erhöht. Ca. 30% der Patientinnen benötigen mehrere Medikamente und ca. 30% leiden trotz Kombinationstherapie an rezidivierenden Anfällen (bei Nichtschwangeren).

Ca. jede 5. Frau stoppt oder reduziert das AED bei eingetretener Schwangerschaft eigenmächtig. Das Anfallsrisiko ist in den ersten drei Monaten nach Absetzen der Therapie besonders hoch (Vajda FJ, et al., 2016). Ein Umstellen auf ein weniger teratogenes AED (Lamotrigin, Levetiracetam) wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da auch bei Umstellungen einer Therapie die Anfallsgefahr erhöht ist. Während Absencen, Myoklonien und fokale Anfälle mit grosser Wahrscheinlichkeit für den Feten ungefährlich sind, können generalisierte tonisch-klonische (Grand-mal)-Anfälle in der Schwangerschaft eine Hypoxie und Azidose bei Mutter und Kind und somit eine Schädigung des Feten verursachen. Mehr als ein Grand-mal-Anfall während der Schwangerschaft konnte mit einer kürzeren Schwangerschaft und einem 5-fach erhöhten Risiko für Frühgeburtslichkeit assoziiert werden (Rauchenzauner M et al., 2013). Serien grosser Anfälle oder ein Status epilepticus können für den Fetus gravierende Folgen haben. Auch die Mutter ist durch unkontrollierte Anfälle gefährdet. Das Mortalitätsrisiko für Frauen mit Epilepsie soll in und kurz nach der Schwangerschaft um das 10-fache erhöht sein (100 Todesfälle pro 100'000 Schwangerschaften).

Bei einer guten präkonzeptionellen Beratung und Begleitung der Schwangeren verlaufen bis zu 95% der Schwangerschaften von Epileptikerinnen günstig.

Zu bedenken ist, dass heute über die Hälfte der AED-Verschreibungen für eine andere Indikation als Epilepsie erfolgen (Baftiu A et al., 2016): Bei neuropathischen Schmerzen, in der Psychiatrie als Moodstabilizer bei bipolaren Störungen oder zur Migräneprophylaxe.

Veränderte Pharmakokinetik in der Schwangerschaft

Die Gesamtplasmakonzentration der Antiepileptika nimmt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer ab. Die Clearance nimmt je nach Wirkstoff aufgrund der induzierten Metabolisierung (Lamotrigin), der verminderten Plasmaproteinbindung (Carbamazepin, Valproat) oder der gesteigerten renalen Funktion (Levetiracetam) zu.

Besonders für Lamotrigin gibt es viele Studien bezüglich der veränderten Pharmakokinetik (Franco V. et al., 2008, Pennel BP et al., 2008, Fotopoulou C. et al., 2009 u.a.). Eine prospektive Studie konnte eine Steigerung der Clearance um bis zu 264% im 3. Trimester messen. Fiel der Serumspiegel um mehr als 35%, konnte eine Zunahme der Anfallshäufigkeit festgestellt werden (Reisinger TL et al., 2013). Auch für Levetiracetam konnte in einer retrospektiven Analyse ein Anstieg der Clearance auf mehr als 200% im 3. Trimester gezeigt werden. Neben all den möglichen Einflüssen auf die Pharmakokinetik ist jedoch die Noncompliance der Hauptgrund für Serumkonzentrationsabfälle auf < 50% der Baseline und in der Folge davon epileptische Anfälle.

In den Tagen nach der Geburt sinkt die Clearance schnell auf die Ausgangslage vor der Schwangerschaft, weshalb bei Dosiserhöhung des AED während der Schwangerschaft eine schrittweise Dosisreduktion nach der Geburt erfolgen muss.

Richtige Dosierung des AED in der Schwangerschaft mittels TDM

TDM ist bei der Behandlung mit Antiepileptika schon seit 1960 (damals von Phenytoin und Phenobarbital) etabliert, weil es keine anderen messbaren Parameter für die Wirkung gibt, da die Behandlung der Epilepsie prophylaktisch erfolgt und die epileptischen Anfälle unterschiedlich stark, unregelmässig und unvorhersehbar erscheinen. Eine Unter- sowie Überdosierung hat drastische Folgen für den Patienten.

Der klinische Effekt korreliert besser mit der Serumkonzentration als mit der Dosierung (Koch- Weser J, 1981). Es gibt viele Studien, welche die Korrelation zwischen Serumspiegel, Wirkung und Toxizität untersuchten (Tomson T et al., 1994).

Durch das TDM konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, wie gross die interindividuelle pharmakokinetische Variabilität von AED's ist und somit die Notwendigkeit der individuellen Dosisfindung (Landmark CJ et al., 2016; Johannessen SI et al., 1972). Es ist zwar für jedes AED ein Referenzbereich angegeben, jedoch soll die individuelle Ziel-steady-state-Konzentration (Baseline) jeweils bestimmt werden. Da Anfallsfreiheit nicht gleichbedeutend mit Anfallskontrolle ist, wird empfohlen, eine anfallsfreie Phase von mind. 6 Monaten vor der Konzeption zu erlangen. Eine stabile Einstellung der Serumspiegel vor der Schwangerschaft reduziert das Risiko von Anfällen während der Schwangerschaft. In mindestens 4-wöchigen Abständen oder häufiger soll während der Schwangerschaft das TDM erfolgen, wöchentlich um die Geburt und postpartal nach Dosiserhöhung in den ersten Tagen, mind. aber nach 2 Wochen (Fotopoulou C. et al., 2009; EURAP Study Group 2006, de Haan GJ et al., 2004, Tran TA et al., 2002, siehe Algorithmus für Lamotrigin). Bei Serumspiegelabfällen sollte eine frühzeitige Dosisanpassung bei allen AED's, v.a. aber bei Lamotrigin und Levetiracetam erfolgen (Tomson T. et al., 2013, Sabers A et al., 2012).

Es ist noch sehr ungewiss, ob für andere Indikationen als Epilepsie auch Referenzbereiche oder individuelle therapeutische Bereiche festgelegt werden sollen.

Die Pharmakokinetik der AED's hat noch viele weitere Einflussfaktoren. Dies sind externe Faktoren wie Nahrung (Grapefruit), Alkohol, Rauchen, physiologische Faktoren wie Alter und Geschlecht oder pathophysiologische Organdysfunktionen (z.B. Niereninsuffizienz), ferner haben AED's ein hohes Interaktionspotenzial: Die Kombination von Lamotrigin und Valproat, einem Enzyminhibitor, führt zu einer verminderten Clearance von Lamotrigin um 50%. Diese Einflussfaktoren bedingen besonders bei vulnerablen Gruppen wie Schwangeren engmaschige Serumspiegelkontrollen.

4.5.2 Lamotrigin (LTG)

Lamotrigin ist das am meisten verschriebene AED für Frauen im gebärfähigen Alter und wird auch für die Behandlung der bipolaren Störung eingesetzt (Cunnington M et al., 2005 und 2011; Sabers A. et al., 2004).

Lamotrigin wird vorwiegend über UGT1A4 metabolisiert. Das Enzym UGT1A4 wird durch Östrogen induziert, zusätzlich exprimiert die Plazenta ein UGT1A-Isoenzym, welches ebenfalls am LTG-Metabolismus beteiligt ist (Reimers et al., 2011). Die Metabolisierung (LTG 2-N-glucuronid/LTG Ratio) ist im 3. Trimester um 175% höher als vor der Schwangerschaft (Ohman I et al., 2008:2 Studien, Tran TA et al., 2002).

Es gibt eine grosse intraindividuelle Variabilität im LTG-Metabolismus. Trotzdem sinkt der Spiegel bereits ab Schwangerschaftsbeginn bei allen Probandinnen kontinuierlich und progredient bis zum Ende der Schwangerschaft (Franco V et al., 2008). Die Clearance steigt schon im 1. Trimester um durchschnittlich über 65%, im 3. Trimester bis über 330% im Vergleich zu vor der Schwangerschaft. Die Zahlen variieren in den Studien: Fotopoulou C. et al., 2009, hat eine Clearance von 197% im 1. Trimester, 236% im 2. Trimester, 248% im 3. Trimester und 264% bei Geburt gemessen. Ohne Dosisanpassung führt dies bei praktisch allen Patientinnen zu mehr Konvulsionen bei Epileptikerinnen unter Monotherapie. Bei Schwangeren mit Epilepsie ist eine durchschnittliche Dosiserhöhung um das 2.5-fache

erforderlich, um den therapeutischen Spiegel halten zu können (Fotopoulou C. et al., 2009). Schon in den ersten zwei bis drei Wochen nach der Geburt sinkt die Clearance rapide und die Dosierung muss wieder gesenkt werden (Tomson T. et al., 2007).

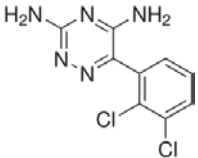
Fällt der Serumspiegel von Lamotrigin während der Schwangerschaft unter 65% der Baseline, ist dies mit einem erhöhten Anfallsrisiko assoziiert, weshalb bei einem Spiegelabfall von mehr als 30% sofort eine Dosissteigerung erfolgen soll (Pennel BP et al., 2008).

Mit einer monatlichen Plasmabestimmung während der Schwangerschaft und Dosisanpassung können 10-20% der Durchbruchanfälle verhindert werden.

Da Lamotrigin die Dihydrofolsäurereduktase hemmt, ist eine Substitution von Folsäure in der Schwangerschaft empfohlen.

Vom Stillen unter Lamotrigin wird abgeraten. Es kann beim Säugling ein „therapeutischer Bereich“ im Plasma erreicht werden; die hepatische Glucuronidierungskapazität ist noch unreif, die HWT verlängert und eine Kumulation möglich (relative Dosis: 23-50%).

Tabelle 6. Pharmakokinetik von Lamotrigin

Lamotrigin	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Hauptweg: UGT1A4 (90%) Relevanter Weg: UGT2B7 Nebenweg: UGT1A3 unverändert über Nieren (10%) grosse intraindividuelle Variabilität im Metabolismus	Hauptweg: UGT1A4 (90%) ↑ Relevanter Weg: UGT2B7 Nebenweg: UGT1A3 unverändert über Nieren sehr variable Enzyminduktion in der SS Clearance ↑
Metaboliten	Inaktive Glucuronid-Metaboliten: 2 N-glucuronid	Inaktive Glucuronid-Metaboliten: 2 N-glucuronid
Halbwertszeit	24- 35h	reduziert
Verteilungsvol.	0.9 – 1.3 l/kg	
Referenzplasmaspiegel	3-14µg/ml (12-55 µmol/l) lineare Pharmakokinetik Alert level: Bei Spiegeln > 60µmol/l erhöhte UAW- Rate (Ataxie, Diplopie, Kopfschmerzen, Übelkeit)	TDM: Individueller therapeutischer Bereich (Baseline) präkonzeptionell bestimmen, monatliche TDM
Steady-State	Grosse interindividuelle Variabilität	
Bioverfügbarkeit	98% , schnelle Absorption	
Plasmaproteinbindung	55%	
Dosierung (Maximal-ED)	Langsam einschleichend, in 25-50mg – Schritten bis 100-400mg, je nach Indikation Therapieschema gemäss Fachinformation	TDM vor, während (monatlich, peripartal wöchentlich) und nach Schwangerschaft mit Dosisanpassung: siehe Algorithmus
Interaktionen	UGT1A4-Inhibitoren: Valproat (HWT von Lamotrigin steigt auf 70h), Sertralin (mehr Lamotrigin wird über Cyp2A6 zu toxischen Metaboliten umgewandelt, welche Hautreaktionen auslösen) UGT1A4-Induktoren: Phenytoin, Carbamazepin, Ethinylestradiol (orale Kontrazeptiva): relevante Senkung der Plasmaspiegel	Da Kontrazeptiva den Lamotriginspiegel senken, soll nach Absetzen dieser bei Kinderwunsch die Lamotrigindosis reduziert werden auf die tiefste wirksame Dosis (siehe Algorithmus)
Überdosierung	Nystagmus, Ataxie, Bewusstseinstörung bis Koma	Monitorisierung postpartal!

Algorithmus für Dosisanpassung von Lamotrigin vor, während und nach der Schwangerschaft

Sabers A. et al. erstellten 2012 einen Algorithmus, wie die Dosisanpassung vor- während und nach einer Schwangerschaft erfolgen sollte; es wird folgende Vorgehensweise empfohlen:

Vor der Schwangerschaft:

Keine orale Kontrazeption* :

Messung LTG Plasmakonzentration und Bestimmung der RC (Referenz-Plasmakonzentration)

mit oraler Kontrazeption:

Messung der LTG Plasmakonzentration und Bestimmung der RC

Stopp Kontrazeption:

Reduktion der LTG Dosierung um 50-75%

Wiederholung der LTG Plasmakonzentration nach 1-2 Wochen: Dosis adjustieren bis RC erreicht ist

Während der Schwangerschaft:

LTG Plasmakonzentration \geq RC:

Keine Dosisanpassung

Alle 4-5 Wochen Plasmakonzentration bestimmen

LTG Plasmakonzentration $<$ RC:

Dosis von LTG **um 20-25% erhöhen**

Alle 4-5 Wochen Plasmakonzentration bestimmen

Dosierung ev. weiter steigern

Postpartum:

Nach 1-2 Wochen postpartal LTG Plasmaspiegel bestimmen

\leq RC: Keine Dosisveränderung, nach 1-2 Wochen erneut Plasmakonzentrationsbestimmung machen

$>$ RC: Reduktion der LTG Dosierung um 20-25%, nach 1-2 Wochen erneut Plasmakonz. bestimmen und Reduktion evtl. fortsetzen bis RC erreicht

Falls die Dosis mehr als 3-4 x erhöht wurde während der Schwangerschaft: LTG Dosierung um 20-25% reduzieren in den ersten Tagen nach der Geburt, danach alle 1- 2 Wochen Plasmakonz. bestimmen und Dosis anpassen bis RC erreicht.

RC ist die Referenzkonzentration mit der niedrigsten effektiven Dosis

*estrogenhaltige orale Kontrazeption

Dieser Algorithmus könnte auch für Frauen hilfreich sein, die Lamotrigin als Moodstabilizer bei bipolarer Störung anwenden, weil auch hier ein konstanter Serumspiegel einen Rückfall verhindern kann. Die Dosierung bei bipolaren Störungen wird noch mehrheitlich durch klinische Symptome gesteuert weil der therapeutische Bereich für den Serumspiegel nicht genau bekannt ist. Aus Beobachtungen ging hervor, dass auch Frauen, die LTG wegen bipolaren Störungen nehmen, häufig eine Dosiserhöhung benötigen.

4.5.3 Levetiracetam

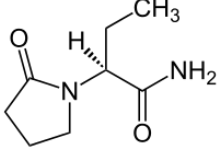
Levetiracetam wird ausschliesslich unverändert renal eliminiert, entsprechend der glomerulären Filtrationsrate, welche in der Schwangerschaft erhöht ist.

Mehrere Fallberichte beschreiben die Reduktion der Plasmaspiegel und in Folge epileptische Anfälle während der Schwangerschaft mit der Notwendigkeit einer Plasmaspiegelkontrolle (Cappellari A et al., 2015; Garrity LC et al. 2014).

In einer retrospektiven Analyse wurde eine mittlere Zunahme der maximalen Clearance von Levetiracetam um 207% in der Schwangerschaft gefunden, jedoch mit grosser inter- und intraindividuellder Variabilität. Für Levetiracetam konnte ein Plasmaspiegelabfall um $> 35\%$ der präkonzeptionellen Baseline mit einer Zunahme der Anfälle beobachtet werden (Reisinger TL, et al., 2013).

TDM ist für Levetiracetam nicht gleich evidenzbasiert wie für Lamotrigin, da keine Metabolisierung stattfindet und die Plasmaspiegel besser mit der Dosis korrelieren. Allerdings konnten mehrere Studien zeigen, dass auch für Levetiracetam TDM in der Schwangerschaft zur Verhinderung von Anfällen empfohlen werden soll (Dailly E, et al., 2010; Longo B, et al., 2009; Sabers A, et al., 2009; Lopez-Fraile IP, 2009; Westin AA et al., 2008). Die Datenlage bezüglich Stillen ist schlecht.

Tabelle 7. Pharmakokinetik von Levetiracetam

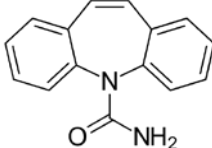
Levetiracetam	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Hydrolyse zum inaktiven Metaboliten <u>keine</u> CYP450- Beteiligung unverändert renale Elimination: glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption Die Elimination korreliert mit der Kreatinin-Clearance	Hydrolyse zum inaktiven Metaboliten <u>keine</u> CYP450- Beteiligung unverändert renale Elimination: glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption ↑ Die Elimination korreliert mit der Kreatinin-Clearance Clearance ↑
Metabolit	inaktiver Hauptmetabolit → glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion	inaktiver Hauptmetabolit → glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion
Halbwertszeit	7.2 h	reduziert
Referenzplasmaspiegel	10-40 µg/ml (35-120 µmol/l)	
Steady-State	nach 2 Tagen	Keine intraindividuelle Variabilität
Bioverfügbarkeit	100%	
Dosierung (Maximal-ED)	Langsam einschleichend, Beginn 2 x 250mg/d je nach klinischem Ansprechen schrittweise steigern	TDM wird empfohlen wegen der sehr variablen Steigerung der glomerulären Filtrationsrate in der Schwangerschaft. Dosiserhöhung evtl. notwendig.
Plasmaproteinbindung	< 10%	
Verteilungsvolumen	0.5-0.7 l/kg	
Unerwünschte Wirkungen	Somnolenz, Asthenie und Benommenheit, psychopathologische Symptome	Monitorisierung postpartal → Dosisreduktion

4.5.4 Carbamazepin

Carbamazepin wird zum aktiven Metaboliten 10,11-epoxid-Carbamazepin metabolisiert und danach über Glucuronidierung, Konjugation und Hydroxylierung inaktiviert. Die Clearance steigt in der Schwangerschaft (Yerby et al. 1992), allerdings ist die Proteinbindung reduziert und die Gesamtpiegelmessungen können tiefer liegen bei gleichbleibender ungebundener, also aktiver Fraktion. Die Wirkung von Carbamazepin scheint durch die Schwangerschaft nur marginal verändert zu sein (Johnson EL et al., 2014; Tomson T. et al., 2013).

Carbamazepin ist im 1. Trimenon teratogen und soll nicht als Moodstabilizer in der Schwangerschaft eingesetzt werden und als Antiepileptikum nur nach absolut strenger Indikationsstellung. Mögliche Adaptionsstörungen beim Neugeborenen sind Krämpfe, Atemdepression, Erbrechen, Diarrhoe. Stillen ist erlaubt (Beyenburg S. et al., 2004) unter Überwachung des Neugeborenen.

Tabelle 8. Pharmakokinetik von Carbamazepin

Carbamazepin	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Hauptweg: Oxidation via Cyp3A → starker Induktor Relevanter Weg: Cyp3A5, ABCB7, BCRP, Carboxylesterase Nebenweg: Cyp2C8, Epoxidhydrolase, MRP2, P-gp, UGT2B7	Hauptweg: Oxidation via Cyp3A ↑ → starker Induktor Relevanter Weg: Cyp3A5, ABCB7, BCRP, Carboxylesterase Nebenweg: Cyp2C8, Epoxidhydrolase, MRP2, P-gp, UGT2B7 In der Schwangerschaft scheint die Clearance nicht signifikant verändert zu sein
Metaboliten	Carbamazepin-10,11-epoxid (aktiv)	
Halbwertszeit	16- 24h (nach Autoinduktion Cyp3A)	
Referenzplasmaspiegel	4- 12µg/ml Schwangerschaft: 3-7µg/ml	TDM ist wegen rel. konstanten Spiegeln nicht zwingend erforderlich, als Therapiekontrolle (Ziel: unterer

		Referenzbereich: 3-7µg/ml) jedoch hilfreich. beim TDM ist die freie Fraktion zu bestimmen, da die Proteinbindung reduziert ist.
Steady- State	nach 7-14 d	
Bioverfügbarkeit	75%	
Plasmaproteinbindung	70-80%	erhöhte freie Fraktion
Verteilungsvolumen	0.8-1.9 l/kg	
Dosierung (Maximal-ED)	400mg- max. 1600mg/d	Es ist in den meisten Fällen keine Dosisanpassung erforderlich.
Interaktionen	Zahlreiche Interaktionen durch die Enzyminduktion: Konzentrationsabfall SSRI; Antipsychotika, orale Kontrazeptiva	

4.5.5 Valproat

Die Metabolisierung von Valproat verläuft komplex über Cyp2C9, Cyp2C19, Cyp2A6, glucuronidierende Enzyme und mitochondriale Betaoxidation. Ferner gibt es viele Cyp-Interaktionen mit Valproat. Eine gesteigerte Clearance konnte v.a. gegen Ende der Schwangerschaft beobachtet werden mit bis zu 50% tieferen Plasmakonzentrationen (Koerner M et al., 1989; Philbert A et al., 1985). Es wurden in den Studien jedoch die Gesamtplasmakonzentrationen gemessen. Die freie Fraktion des stark plasmaproteingebundenen Medikamentes blieb gemäss einer späteren Studie konstant (Yerby MS et al., 1992).

Es ist also für das Outcome des Kindes absolut entscheidend, die ungebundene Fraktion zu bestimmen, weil die teratogene Wirkung dosisabhängig ist (Johannessen SI et al., 1992, Riva R et al., 1984).

Valproat hat ein hohes teratogenes Potenzial und führt zu Langzeitstörungen bei Kindern wie Intelligenzminderung, Autismus oder ADHS. Es sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter wegen der hohen Teratogenität vermieden werden und ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Aus diesem Grund wird hier auf eine Dosierempfehlung verzichtet.

4.6 Betalactam-Antibiotika

4.6.1 Allgemeines

Unbehandelte oder inadäquat behandelte Infektionen können eine Schwangerschaft gefährden. In der Frühschwangerschaft kann es zu Aborten, intrauterinen Wachstumsstörungen, später zu vorzeitigen Wehen, Blasensprung und Frühgeburten kommen. Eine direkte Übertragung des Erregers auf den Fetus, via Blut oder vom Urogenitaltrakt aufsteigend, kann diesen direkt schädigen. Harnwegsinfektionen treten in der Schwangerschaft drei Mal häufiger auf als bei Nichtschwangeren. Unbehandelte Schwangere haben bei einem asymptomatischen Harnwegsinfekt ein 30% erhöhtes Risiko, eine akute Pyelonephritis zu entwickeln (normal unter 2%). Bakterielle Infektionen, auch banale, asymptomatische Harnwegsinfekte, müssen in der Schwangerschaft adäquat und konsequent antibiotisch behandelt werden und hohes Fieber medikamentös mit Paracetamol, bis zur 28. Schwangerschaftswoche auch mit Ibuprofen, gesenkt werden. Die Schwangere sollte über die Notwendigkeit und Sicherheit der Antibiotika in der Schwangerschaft aufgeklärt werden. Mittel der Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit sind Betalactam-Antibiotika. Sie sind für die Schwangerschaft am besten untersucht.

Veränderte PK der Antibiotika in der Schwangerschaft

Physiologische Veränderungen können die Serumkonzentration des Antibiotikums in der Schwangerschaft senken. Dies sind erhöhtes Verteilungsvolumen mit tieferen Plasmaspiegeln (C_{\max}), erhöhte glomeruläre Filtration, aktive renale Sekretion sowie verminderte Proteinbindung. Trotz verminderter Proteinbindung wird eine reduzierte freie Plasmakonzentration und damit ein geringerer Effekt bei vielen Antibiotika gemessen.

Dosisanpassung bei Betalactam-Antibiotika

Die erhöhte Clearance und die tieferen Plasmaspiegel können eine effektive antibiotische Therapie mit Betalactam-Antibiotika gefährden. Jedoch existieren keine Guidelines für die richtige Dosierung in der Schwangerschaft (Heikkilä A et al., 1994).

Die Wirksamkeit der Betalactam-Antibiotika wird charakterisiert durch AUC, C_{\max} und Zeit oberhalb der MHK. Sinkt die AUC bzw. C_{\max} , sinkt auch die Zeit über der MHK. Es sind zeitabhängige Antibiotika, d.h. für ihre antibakterielle Wirkung ist entscheidend, dass sie möglichst lange oberhalb der MHK sind.

Um die Plasmaspiegel in der Schwangerschaft erhalten zu können, ist eine Intervallverkürzung oder eine Dosiserhöhung erforderlich.

Ein Review von 2015 von Bookstaver et al. zeigte eine um bis zu 50% gesunkene Plasmakonzentration der Penicillin-Antibiotika, Cephalosporine und Carbapeneme aufgrund des erhöhten Verteilungsvolumens und der erhöhten renalen Clearance.

In einem neueren Review von Patli A et al. wurde 2016 alleine aus den physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft auf das Dosierungsregime von Antibiotika geschlossen: Für die Prophylaxe von Infektionen nach einem Kaiserschnitt wird 1g Cefalozin (in der Schweiz 1g Ceftriaxon oder 1.5g Cefuroxim) verwendet. Gemäss Studien (ACOG 2011) ist eine Dosierung von 2g Cefazolin bzw. Ceftriaxon bei BMI > 30kg/m² oder > 100kg KG erforderlich. Aufgrund der erhöhten Clearance in der Schwangerschaft und der veränderten Körperzusammensetzung geht Patli davon aus, dass auch in der Schwangerschaft eine Dosis von 2g Cefazolin bzw. Ceftriaxon erforderlich wäre, was eine Studie aus 2011 (Pevzner L et al., 2011) bekräftigte. Bei adipösen Schwangeren (BMI > 40 kg/m²) sind sogar 3g Ceftriaxon empfohlen.

Im Folgenden werden die in der Schweiz in der Schwangerschaft häufig eingesetzten Betalactam-Antibiotika genauer betrachtet. Die veränderte Pharmakokinetik betrifft aber auch andere Antibiotika wie Piperacillin/Tazobactam (Bourget P et al., 1998; Heikkilä A et al., 1991), Cefepime (Ozyuncu O et al., 2010), Imipenem (Heikkilä et al., 1992), ferner Trimethoprim (Peiker et al., 1982), Gentamycin (Popovic J. et al., 2007) und Clindamycin (Muller AE. et al., 2010; Chin KG et al., 2001).

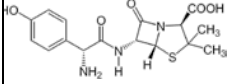
4.6.2 Amoxicillin

Vom Penicillin-Antibiotikum Amoxicillin konnte eine um 40% erhöhte renale und sekretorische Clearance in der Schwangerschaft im Vergleich zu postpartum gemessen werden (Andrew MA et al., 2007). Die maximalen Serumspiegel waren um ca. 30% reduziert. Entsprechend der Steigerung der Kreatininclearance in der Schwangerschaft ist die renale Clearance von Amoxicillin sowie die aktive renale Sekretion im 2. und 3. Trimester signifikant gestiegen. Amoxicillin wird über OAT1 zusätzlich aktiv ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist um ca. 20% von 1.6h auf 1.2h im 2. Trimester gesunken. Die ungebundene Fraktion blieb konstant.

Die Folgerung aus der Studie ist, dass die schwangerschaftsbedingte Veränderung der Pharmakokinetik von Amoxicillin eine Dosisanpassung durch Verkürzung des Intervalls im 2. und 3. Trimester sowie auch in den ersten Wochen postpartum oder aber eine Dosierung gemäss TDM erfordert. Die gute Verträglichkeit von Amoxicillin rechtfertigt jedoch eine

empirische Dosisanpassung im Sinne einer effektiven antibiotischen Therapie. In der Studie wurde ein Dosierungsintervall von 4 Stunden empfohlen. Das entspräche 6 x täglich 250-500mg Amoxicillin. Die Daten lassen sich auch auf Amoxicillin/Clavulansäure übertragen.

Tabelle 9. Pharmakokinetik von Amoxicillin

Amoxicillin	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	10-30% werden hepatisch metabolisiert 60-70% unverändert renale Elimination, durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Ausscheidung über OAT1	hepatische Metabolisierung unverändert renale Elimination ↑, durch glomeruläre Filtration ↑ und aktive tubuläre Ausscheidung über OAT1 ↑ Clearance ↑
Metabolit	Penicilloinsäure (inaktiv)	
Halbwertszeit	1- 1.5h beim Neugeborenen 3.5-4h	reduziert
Maximaler Plasmaspiegel	nach 1-2h (oral) beim Neugeborenen 3.5- 4h	tiefer maximale Plasmaspiegel
Bioverfügbarkeit	72-92%	
Plasmaproteinbindung	18%	
Verteilungsvolumen	22 l (wasserlöslich)	erhöht in der SS
Dosierung (Maximal-Tagesdosis)	1.5-3g/d, (4-6g/d) aufgeteilt in 3-4 Einzeldosen	Dosierungsintervall von 6-8h auf 4h verkürzen: 6 x 250- 500mg/d

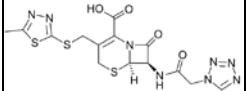
4.6.3 Cefalozin

In Pharmakokinetikstudien vom Cephalosporin der 1. Generation an Schwangeren konnte die erhöhte renale Sekretion mehrfach gemessen werden (Elkomy MH et al., 2014; van Hasselt J et al., 2014; Philipson A et al., 1987).

Für die Dosierung in der Schwangerschaft wird bei erhöhtem Verteilungsvolumen und beschleunigter Clearance einerseits eine erhöhte Initialdosis von 2g Cefalozin sowie ein verkürztes Intervall von 3-6h statt 8h empfohlen, um die Plasmakonzentration oberhalb MIC halten zu können (Elkomy MH Et al., 2014).

Bei adipösen Schwangeren ist die Initialdosis noch höher (3- 4g) zu wählen.

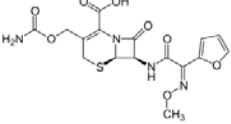
Tabelle 10. Pharmakokinetik von Cefazolin

Cefalozin	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Kein Metabolismus Unverändert renale Elimination, v.a. durch glomeruläre Filtration zu geringem Teil durch aktive tubuläre Ausscheidung	Kein Metabolismus Unverändert renale Elimination, v.a. durch glomeruläre Filtration ↑ zu geringem Teil durch aktive tubuläre Ausscheidung ↑ Clearance ↑
Halbwertszeit	1.4h	reduziert
Referenzplasmaspiegel	Je nach Bakterium (MIC 50-MIC 90) zwischen 0.1 bis > 100 µg/ml	
Steady-State	1.4h (i.v.)	
Bioverfügbarkeit	100%	
Plasmaproteinbdg	74%	
Verteilungsvol.	10 l	
Dosierung (Maximal-ED)	1.5-4 g/d i.v. oder i.m. verteilt auf 3(-4) Einzelgaben; in seltenen Fällen bis max. 12g/d Überdosierung: Schwindel, Parästhesien und Kopfschmerzen, Krämpfe	2g/d i.v. oder i.m. als Initialdosis, danach alle 3-6h (4-8 x täglich) Standarddosierung (je nach Schweregrad der Infektion)

4.6.4 Cefuroxim

Beim Cephalosporin der 2. Generation mit erhöhter Betalactamase-Stabilität kann die Bioverfügbarkeit durch Einnahme nach dem Essen um bis zu 20% verbessert werden. Arzneimittel, die den Säuregehalt im Magen senken, vermindern die Resorption. In der Schwangerschaft ist der Magen-pH-Wert erhöht. Cefuroxim verteilt sich unterschiedlich in den einzelnen Körpergeweben mit guter Penetration ins Tonsillen-, Nebenhöhlen- und Bronchialgewebe. Bei Pharmakokinetikstudien an Schwangeren wurde eine deutlich verkürzte antibakterielle Wirkung gemessen (Philipson A et al., 1982). Die Plasmaspiegel waren signifikant tiefer während der Schwangerschaft als postpartum. Die AUC betrug noch 69%, die Halbwertszeit war mit noch 75% signifikant kürzer und die Clearance um + 42% höher. Die renale Clearance hatte um 37% zugenommen. Das Verteilungsvolumen war nicht stark erhöht (+9%). Innerhalb von 3 Stunden wurden 72% der Dosis ausgeschieden im Vergleich zu 65% nach der Schwangerschaft. Die Folgerung aus dieser Studie war, dass die Dosierung von 3x750mg in der Schwangerschaft erhöht werden muss. Es wurden keine konkreten Dosierungsempfehlungen angegeben. Aufgrund der zeitabhängigen Wirkung von Cefuroxim wäre wohl eine Intervallverkürzung auf 4x750mg täglich zu empfehlen (nicht evidenzbasiert).

Tabelle 11. Pharmakokinetik von Cefuroxim

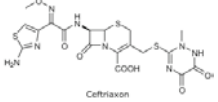
Cefuroxim	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Kein Metabolismus Unverändert renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion	Kein Metabolismus Unverändert renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ↑ Clearance ↑
Halbwertszeit	1- 1.5h	verkürzt um ca. 25%
Referenzplasmaspiegel	C _{max} nach 2-3h: 2-3 µg/ml nach 125mg	tieferer max. Plasmaspiegel
Bioverfügbarkeit	40-50% bei Einnahme mit oder kurz nach der Mahlzeit (morgens nüchtern: Bioverfügbarkeit 30%) pH- Anstieg im Magen: Bioverfügbarkeit wird vermindert	Magen-pH erhöht: kann Resorption verschlechtern
Verteilungsvol.	17.4 l	
Plasmaproteinbindung	33-50%	
Dosierung (Maximal-Tagesdosis)	2 - 3 x 750mg/d p.o. (unkomplizierte Infektionen) (2250g/d) 2-4 x 1500mg/d schwere Infektionen (6000g/d)	<div style="border: 2px solid red; padding: 5px;"> Je nach Schweregrad der Infektion muss in der Schwangerschaft die Dosis erhöht werden (3-4x 750mg/d), weil die Clearance erhöht ist. </div>

4.6.5 Ceftriaxon

Ceftriaxon stellt unter den Betalactam-Antibiotika die Ausnahme dar: Da nur ca. die Hälfte unverändert renale eliminiert wird, scheinen die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik zu haben (Bourget P. et

al. 1993). Das Beispiel zeigt, dass innerhalb einer Arzneimittelgruppe die Pharmakokinetik sehr unterschiedlich beeinflusst sein kann durch die Schwangerschaft.

Tabelle 12. Pharmakokinetik von Ceftriaxon

Ceftriaxon	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Kein Metabolismus Unverändert renale Elimination (ca. 50%-60%) Unverändert über Galle eliminiert (ca. 40-50%)	Kein Metabolismus Unverändert renale Elimination (ca. 50%-60%) ↑ Unverändert über Galle eliminiert (ca. 40-50%) In der SS nicht signifikant verändert
Halbwertszeit	8h bei Neugeborenen verlängert	
Referenzplasmaspiegel	Bei 1g i.m.: c_{max} nach 2-3h: 81 mg/l Bei 1g i.v.: c_{max} nach 30min: 170mg/l bakterizide Konzentrationen bleiben über 24h aufrecht	
Verteilungsvolumen	7-12 l	
Bioverfügbarkeit	100% auch bei i.m.	
Plasmaproteinbindung	Sättigung der Plasmaproteinbindung führt zu nichtlinearer Pharmakokinetik 95% bei Serumkonz. < 100mg/l	
Dosierung (Maximal-ED)	250- max. 4000mg/d	Dosierung unverändert bei Schwangeren: 250- max. 4000mg/d

4.7 Antiretrovirale Medikamente

4.7.1 Allgemeines

Eine optimale antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft verhindert die Mutter-Kind-Übertragung des HI-Virus (vertikale HIV-1-Transmission). Ohne Behandlung erfolgt die Übertragung während der Schwangerschaft mit einer Wahrscheinlichkeit von 10-15%. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung unter der Geburt liegt bei 40-60% und durch das Stillen bei 30-40% (Stillen kontraindiziert). Die Gefahr der Übertragung hängt von der mütterlichen Viruslast ab, deshalb ist eine antiretrovirale Therapie (ART) mit einer hochwirksamen Dreierkombination in der Schwangerschaft immer indiziert: HAART= 2 Nukleosidhemmer, NRTI, und ein Proteasehemmer, PI. Das von der WHO deklarierte Ziel, die vertikale HIV-Transmission bei Schwangeren und unter der Geburt in Europa zu eliminieren, scheint mit der heutigen Therapie möglich zu sein. In der Schwangerschaft ist die Kombination Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) 200mg/50mg 2 x 2 Filtabletten täglich mit Lamivudin oder Zidovudin kombiniert Therapie der Wahl. LPV/r zeichnet sich durch eine gute Wirksamkeit, geringe Resistenzrate und gute Verträglichkeit aus. Daten von Anwendungsbeobachtungen aus dem „Antiretroviral Pregnancy Registry“ zeigen kein erhöhtes Risiko hinsichtlich Geburtsfehler. Das Frühgeburtsrisiko ist bei HIV-positiven Schwangeren generell erhöht.

Es existieren wenig Pharmakokinetikdaten zu antiretroviralen Medikamenten in der Schwangerschaft oder deren Plazentagängigkeit (Buchholz B. et al., 2002). Da die Therapie auch der Behandlung des Kindes dient, überwiegt der Nutzen der medikamentösen Behandlung die möglichen Risiken. Grundsätzlich wird bei Frauen, die bereits eine antiretrovirale Therapie erhalten, diese in der Schwangerschaft fortgeführt. Bei HIV-positiven Schwangeren ohne Therapie wird je nach Viruslast die Therapie ca. in der 14. Schwangerschaftswoche begonnen. Ziel der Therapie ist eine Viruslast in der 36. Schwangerschaftswoche von unter 50

HIV-RNA-Kopien/ml Blut (= Nachweisgrenze). Unterhalb dieser Grenze werden keine neuen Viren mehr gebildet.

Einige antiretrovirale Arzneistoffe sind aufgrund der Teratogenität in der Schwangerschaft kontraindiziert (Efavirenz und die Kombination Stavudin mit Didanosin). Viele neue antiretrovirale Wirkstoffe verfügen über keine Daten in der Schwangerschaft. Dies ist vor Beginn einer HIV-Therapie von Frauen im gebärfähigem Alter zu bedenken, sowie die Tatsache, dass viele HIV-Medikamente die Wirksamkeit von Kontrazeptionsmethoden wie Hormonpflastern oder Hormon-Implantate herabsetzen können.

4.7.2 PK der antiretroviralen Medikamente

In der Schwangerschaft ist vor allem die Metabolisierung über Cyp3A von antiretroviralen Medikamenten beschleunigt. Die erhöhte Clearance bei HIV-Medikamenten könnte eine relevante Wirkungsverminderung haben mit erhöhtem Risiko einer HIV-Transmission auf das Kind. Es sind zur Verlaufskontrolle deshalb monatliche Bestimmungen der Viruslast und CD4⁺-Zellen vorzunehmen. In der Schwangerschaft ist die CD4⁺-Zellzahl durch Immunsuppression um 10-20% abgefallen. Grenzwert für eine Behandlungsindikation bei klinisch nichtsymptomatischen Schwangeren ist <250 CD4⁺-Zellen/mm³. Grund für ein Therapieversagen kann neben der erhöhten Clearance immer auch eine Resistenzentwicklung sein.

HIV Medikamente, die in der Schwangerschaft eine veränderte Pharmakokinetik aufweisen, sind Zidovudin (UGT2B7), Ritonavir, Saquinavir, Lopinavir und Indinavir (Cyp3A4). Pharmakokinetikstudien an Darunavir/Ritonavir von Stek et al., 2015 zeigten eine um 39% gesunkene Plasmakonzentration von einer einmal täglichen Gabe (800mg/100mg), bei zweimal täglich (600mg/100mg) sank diese noch um 26%.

4.7.3 Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

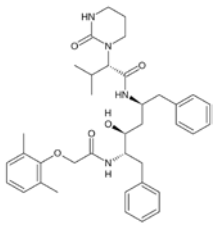
Unter LPV/r konnten signifikant tiefere Plasmaspiegel und AUC im 3. Trimester im Vergleich zu postpartum gemessen werden (Stek AM. et al., 2006). Eine Dosiserhöhung im 3. Trimester wurde aufgrund weiterer Studien empfohlen (Best BM et al., 2010), was spätere Studien jedoch widerlegten (Calza L et al., 2012; Ramautarsing RA et al., 2011).

Die Dosissteigerung von LTV/r im 3. Trimester wegen erhöhter Clearance in der Schwangerschaft wird seit 2000 debatiert (ANHANG 3: PK-Studien zu LPV/r). Aufgrund der erhöhten Clearance in der Schwangerschaft wurde gemäss einer Studie (Lyons F et al., 2007) das TDM zur Optimierung der antiretroviralen Therapie empfohlen. Es konnte aufgezeigt werden, dass die Bedingungen in der Schwangerschaft die totale Plasmakonzentration von LPV/r, aber auch die freie Fraktion und die intrazelluläre Konzentration unterschiedlich beeinflussen. Gleichzeitig konnte eine andere Pharmakokinetikstudie aufzeigen, dass grosse Variabilität auch in Bezug auf die Viruslast die Wirksamkeit des Virustatikums nicht vorhersagen lässt: Die Plasmaspiegel korrelieren nicht einheitlich mit der Virusunterdrückung. Dieses Resultat rechtfertigt ein routinemässiges TDM mit engmaschigem Monitoring auf Viruslast und CD4⁺-Zellzahl (Manavi K. et al., 2007).

Es folgten weitere Studien, die einen starken Einfluss der Galenik aufzeigten (Filmtabletten haben eine um 20% höhere Bioverfügbarkeit als Gelatine kapseln), des Körpergewichtes (bei >100kg KG ist das Risiko für subtherapeutische Spiegel erhöht, Cressey TR et al., 2015) aber auch der reduzierten Proteinbindung. Wegen der tieferen Albumin- und alpha-1-acid-Glycoprotein-Konzentration im Plasma scheint die ungebundene, antiretroviral wirksame Fraktion von LPV/r nicht gravierend gesenkt zu sein. Aktueller Stand ist, dass grundsätzlich keine Dosisanpassung erforderlich ist (Ramautarsing RA et al., 2011, Calza L et al., 2012), die Dosissteigerung jedoch bei Frauen auf der Basis einer Plasmaspiegelmessung der totalen

LPV-Fraktion in Betracht gezogen werden sollte, bei denen die Viruslast nicht ausreichend gesenkt werden kann. Das Risiko der Transmission ist vor allem gegen Ende der Schwangerschaft erhöht und somit ein engmaschiges Monitoring im 3. Trimester empfohlen.

Tabelle 13. Pharmakokinetik von Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Lopinavir: Hauptweg: Cyp3A Nebenweg MRP2, renal oder biliäre Ausscheidung Ritonavir: Hauptweg: Cyp3A → starker Induktor, Cyp2D6 (polym.), → Induktor Nebenweg: P-gp → Induktor	Lopinavir: Hauptweg: Cyp3A ↑ Nebenweg MRP2, renal oder biliäre Ausscheidung Ritonavir: Hauptweg: Cyp3A ↑ → starker Induktor , Cyp2D6 ↑ (polym.) → Induktor Nebenweg: P-gp ↑ → Induktor Metabolisierung ↑
Metabolite	mind. 13 verschiedene Metaboliten durch Oxidation von Lopinavir: 4- Oxo- und 4- Hydroxy- Epimerenpaar (aktiv)	mind. 13 verschiedene Metaboliten durch Oxidation von Lopinavir: 4- Oxo- und 4- Hydroxy- Epimerenpaar (aktiv)
Boostereffekt	Ritonavir hemmt die fast ausschliesslich über Cyp3A metabolisierte Elimination von Lopinavir	
Halbwertszeit	5-6h (Lopinavir), 3-5h (Ritonavir)	
Referenzplasmaspiegel	Lopinavir: 9.6 ± 4.4 µg/ml	Therapeutische Konzentration (Talspiegel) für vorbehandelte Frauen: 4.0 µg /ml Für nicht vorbehandelte Frauen: 1.0 µg /ml (Baroncelli et al., 2008)
Ziel- AUC		≥ 52 µg * h/ml (Stek et al., 2006)
Bioverfügbarkeit	Einnahme mit oder ohne Nahrung scheint bei Tabletten gleichwertig zu sein, beim Sirup ist die Bioverfügbarkeit bei Einnahme mit der Nahrung besser	
Plasmaproteinbindung	Ritonavir: 99% Lopinavir: 98-99% an das saure alpha-1-Glykoprotein und Albumin gebunden	Proteinbindung ist reduziert → wahrscheinlich bleibt die freie Fraktion somit etwa gleich
Dosierung	800mg Lopinavir / 200mg Ritonavir aufgeteilt auf 2 Dosen: 2 x 2 Filmtabletten Kaletra® zu 200mg/50mg. Laut Hersteller ist keine Dosisanpassung in der Schwangerschaft erforderlich	Standarddosierung in der Schwangerschaft: immer auf 2 Tagesdosen verteilen TDM empfohlen sowie Monitoring der Viruslast und bei Bedarf, v.a. im 3. Trimester, Dosiserhöhung vornehmen

4.8 Antihypertonika

4.8.1 Allgemeines

Die Hypertonie in der Schwangerschaft zählt zu den Haupttodesursachen von Mutter und Kind in den Industrie- und Entwicklungsländern (NHLBI: The National High Blood Pressure Education program, 2000). Sie betrifft ca. jede 10. Schwangere. Es wird unterschieden zwischen der chronischen Hypertonie, die vor, während oder nach der Schwangerschaft auftreten kann, der Präeklampsie, die neu in der Schwangerschaft auftritt und mit einer Proteinurie einhergeht sowie dem Schwangerschaftshochdruck, der nach der 20. Schwangerschaftswoche entsteht und sich spätestens 12 Wochen nach der Geburt zurückbildet. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung bei BD-Werten $\geq 160/110\text{mmHg}$ mit den Zielwerten $\leq 140/90\text{mmHg}$ ist wichtig. Zu tiefe Werte beeinträchtigen die uteroplazentare Perfusion, was schwerwiegende Folgen für den Foetus haben kann. Dies wurde bei Betablockern (Atenolol) während der Schwangerschaft beobachtet, mit erhöhtem Risiko einer Wachstumsretardierung beim Feten bis intrauterinem Fruchttod. ACE-Hemmer und Sartane sind teratogen, Diuretika gefährden die uteroplazentare Perfusion. Mittel der 1. Wahl sind Alpha-Methyldopa und der Betablocker Metoprolol, (Guidelines: NHLBI 2000). Mittel der 2. Wahl ist der Calciumantagonist Nifedipin. Metoprolol wird in der Schwangerschaft zur Behandlung von Hypertonie, Kardiomyopathie, ischämischen Herzerkrankungen, bei Arrhythmien oder als Migräneprophylaxe eingesetzt. Als β_1 -Adrenorezeptor-Blocker verlangsamt Metoprolol die Erregungsleitung am AV-Knoten, verringert die Herzfrequenz und das Schlagvolumen. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfiehlt in ihren Guidelines Metoprolol als erste Wahl der selektiven β_1 -Rezeptor-Blocker, wenn Alpha-Methyldopa nicht eingesetzt werden kann. Dies gilt auch für die Stillzeit (DGGG: Leitlinie 015/018). In der Schweiz wird Labetalol präferiert.

4.8.2 Metoprolol

Metoprolol wird extensiv und fast ausschliesslich über das polymorphe Cyp2D6-Enzym in der Leber abgebaut.

Mehrere Pharmakokinetikstudien (ANHANG 4: PK-Studien zu Metoprolol) aus den 80-er Jahren konnten eindrücklich die induzierte Metabolisierung von Metoprolol in der Schwangerschaft messen (Clearance um das 2-13-fache erhöht im 3. Trimester), wenn auch an kleinen Fallzahlen. Die Metabolisierung von Metoprolol ist durch grosse genetische Variation auch bei Nichtschwangeren geprägt. Es wurde eine um das 5,9-fach erhöhte orale Clearance bei UM im Vergleich zu PM gemessen (Blacke CM et al., 2013).

Die Studie von Högstädt et. al., 1983 und 85, die in Folge über 100 x zitiert wurden, hatten die individuell stark variable Metabolisierung nicht berücksichtigt. Ein daraus resultierendes generell erhöhtes Dosierungsregime von Metoprolol gegen Ende der Schwangerschaft hätte bei PM zu massiven Überdosierungen geführt.

In der Schwangerschaft wird Cyp2D6 bei EM und IM stark induziert, nicht jedoch bei PM (Ryu R et al., 2016). Der Unterschied in der Metabolisierung bei Schwangeren ist gravierend: Im 3. Trimester war die Clearance der UM um das 19-fache erhöht im Vergleich zur Clearance der PM.

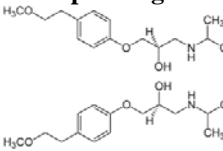
Die Dosierung von Metoprolol wird auch bei Nichtschwangeren aufgrund des klinischen Effektes auf Blutdruck und Puls individuell bestimmt und variiert von 25 bis 750mg/d.

Der Plasmaspiegel bei Nichtschwangeren korreliert mit dem klinischen Effekt, was jedoch in der Schwangerschaft nicht zutrifft. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass tiefere Plasmaspiegel von Metoprolol in der Schwangerschaft einen verhältnismässig stärkeren

klinischen Effekt auf Blutdruck und Puls haben als bei Nichtschwangeren. Daher wurde eine erhöhte Sensitivität der β_1 -Rezeptoren in der Schwangerschaft vermutet.

Werden nun tatsächlich erhöhte Blutdruckwerte unter gleichbleibender Dosierung gegen Ende der Schwangerschaft gemessen, stellt sich die Frage, ob die Dosierung von Metoprolol erhöht und das Dosisintervall verkürzt werden soll, wie im Fallbericht von Haas D et al., 2012, beschrieben, oder ob auf ein anderes blutdrucksenkendes Medikament gewechselt werden soll, z.B. Atenolol, welches renal eliminiert wird, oder Labetalol. Diese Frage kann nur auf den Einzelfall abgestimmt entschieden werden, da die Indikation für Metoprolol unterschiedlich ist. Gemäss Fachinformation soll Metoprolol 48-72h vor der Geburt abgesetzt werden wegen unerwünschten Effekten auf das Neugeborene. Das mütterliche Herz wird jedoch unter der Geburt stark belastet und der Effekt beim Neugeborenen scheint vernachlässigbar zu sein (Sandström B. et al., 1978), so wird diese Empfehlung kontrovers diskutiert. Mögliche Effekte beim Neugeborenen wären Bradykardie, Hypotonie oder Hypoglykämie. Eine sorgfältige Überwachung des Neugeborenen für 48-72h nach der Geburt ist daher angezeigt.

Tabelle 14. Pharmakokinetik von Metoprolol

Metoprolol	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Hauptweg: Cyp2D6 (polym.), (70-80%) unverändert renal < 5% (oral) Extensive und fast ausschliessliche Metabolisierung über Cyp2D6 Pharmakogenetik: EM haben eine 4.5-fach kleinere AUC als PM. (Hamelin et al. 2000) bzw. eine 5.9-fach erhöhte orale Clearance bei UM im Vergleich zu PM (Blacke CM et al., 2013).	Hauptweg: Cyp2D6 ↑ (polym.) unverändert renal < 5% (oral) sehr variabel gesteigerte Metabolisierung: In der SS wird dieser Effekt noch verstärkt: UM: ↑↑, RM: ↑, IM: ↑, PM: -
Metabolite	3 inaktive Hauptmetaboliten, u.a. alpha-hydroxametoprolol, O-desmethylmetoprolol	3 inaktive Hauptmetaboliten, u.a. alpha-hydroxametoprolol, O-desmethylmetoprolol
Polymorphismus	Sehr sorgfältige Einstellung wegen Cyp2D6- Polymorphismus PM: Überdosierung mit ausgeprägten UAW's möglich; UM: klinischer Effekt kann ausbleiben	PM: Überdosierung mit ausgeprägten UAW's möglich; UM: klinischer Effekt kann ausbleiben
Halbwertszeit	1-9h (je nach Phänotyp Cyp2D6) Die HWT von ca. 3.5h kann bei PM auf 9h verlängert sein; ZOK- Formulierung: Wirkstoff wird über 20h kontinuierlich abgegeben	Sehr variabel
Bioverfügbarkeit	50%, ausgeprägter first-pass-Metabolismus	orale Bioverfügbarkeit kann reduziert sein wegen beschleunigtem Metabolismus
Verteilungsvolumen	4.2 l/kg	Verteilungsvolumen erhöht (Verteilung in tiefe Kompartimente)
Plasmaproteinbdg	5-10%	
UAW	Müdigkeit. Belastungsdyspnoe, Bradykardie, orthostatische Störungen, Schwindel, Kopfschmerzen...	CAVE Überdosierung bei PM
Dosierung (Maximal-ED)	12.5- max. 200mg/d	Für die Schwangerschaft werden 2 x täglich 50-100mg empfohlen, max. 450mg/d (Haas D et al., 2012) Je nach klinischen Symptomen (Blutdruck, Puls) muss die Dosierung individuell angepasst werden. Bei ungenügender Wirksamkeit evtl. anderes Medikament vorziehen (z.B. Atenolol)

4.9 Analgetikum Paracetamol

4.9.1 Allgemeines

Paracetamol ist das Analgetikum der 1. Wahl in Schwangerschaft und Stillzeit. Generell gilt auch in Schwangerschaft und Stillzeit eine Höchstdosierung von 4g Paracetamol pro Tag.

Eine Einnahme über mehr als fünf Tage ohne ärztliche Verordnung ist analog zu allen anderen Fieber- und Schmerzmitteln auch für Paracetamol nicht empfohlen. Die kontinuierliche Langzeitanwendung (> 1 Woche) oder repetitive Anwendungen sollen in Schwangerschaft und Stillzeit vermieden werden bzw. nur nach ärztlicher Rücksprache erfolgen. Negative Konsequenzen für das Kind wie körperliche und psychische Einschränkungen und erhöhtes Risiko für Asthma konnten bei unkritischer Anwendung gezeigt werden (Liew Z et al., 2014, Brandlistuen RE et al., 2013).

In der Geburtshilfe ist Paracetamol etabliert zur Behandlung der postoperativen Schmerzen nach einem Kaiserschnitt. Standarddosierung ist 2g i.v. als Loadingdose und 1g alle 6h bis 24h, was die tägliche Höchstdosierung von 4g überschreitet, aber laut Gregorie N. et al., 2007 gut verträglich ist.

4.9.2 PK von Paracetamol

Paracetamol wird über viele verschiedene Wege metabolisiert. Bis zu 80% wird über die Konjugation mit Glucuronsäure abgebaut. Beteiligt sind dabei die glucuronidierenden Enzyme UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B15. Bis zu 40% von Paracetamol wird über die Konjugation mit Sulfat metabolisiert unter Beteiligung der Enzyme SULT1A1, SULT1A3, SULT1E1 und SULT2A1. die Schwefelsäurekonjugation unterliegt einer schnellen Sättigung bei grösseren Dosen. Über Cyp-Enzyme wird lediglich ein kleiner Anteil metabolisiert. Allerdings entsteht durch die Oxidation über Cyp2E1 der lebertoxische Metabolit N-Acetylbenzoquinonimin (NAPQI). Dieser wird durch reduziertes Glutathion bis zu einer gewissen Menge vom Körper entgiftet und nach weiterer Konjugation renal ausgeschieden. Weil die Konjugation von Paracetamol mit Sulfat einer schnellen Sättigung unterliegt, wird bei hohen Paracetamol-Dosen vermehrt NAPQI produziert.

Trotz breiter Anwendung gibt es wenige Studien zur veränderten Pharmakokinetik von Paracetamol bei Schwangeren (ANHANG 5: PK-Studien zu Paracetamol).

Grundsätzlich konnte gezeigt werden, dass auch Phase-II Enzyme, wie sie bei der Metabolisierung von Paracetamol hauptsächlich beteiligt sind, durch die Schwangerschaftshormone induziert werden. Miners JO et al., 1986, konnte eine 58% höhere Clearance von 1g Paracetamol im 3. Trimester messen, wobei die Glucuronidierung um 75% zunahm und die Oxidation über Cyp-Enzyme um 88%, die Sulfatisierung war nicht erhöht (Kulo A. et al. 2012 und 2013).

Die verschiedenen Metabolisierungsschritte tragen unterschiedlich zur erhöhten Clearance in der Schwangerschaft bei: Glucuronidierung, Oxidation und die renal unverändert ausgeschiedene Fraktion nahmen zu. Kulo et al. fand eine durchschnittlich 1.8-fach erhöhte Clearance über Cyp2E1 bei Frauen, die intravenöse 2g Paracetamol bei der Geburt verabreicht bekamen, verglichen mit der Clearance postpartal. Das würde bedeuten, dass Schwangere dem hepatotoxischen Metaboliten von Paracetamol vermehrt ausgesetzt sind. Allerdings bezieht sich seine Studie auf die i.v.-Verabreichung und gilt nicht gleichermassen für die orale Anwendung. Auch das erhöhte Verteilungsvolumen kann eine Wirkungsabschwächung bewirken. Daraus folgerten die Autoren, dass für die gleiche analgetische Wirkung in der Schwangerschaft evtl. eine höhere Dosierung benötigt wird. So wird eine Einzeldosis von 1g Paracetamol in der Schwangerschaft empfohlen (Beaulac-

Baillargeon L., 1994). Limitierend ist jedoch die Tatsache, dass auch mehr des Wirkstoffes zum hepatotoxischen Metaboliten oxidiert wird.

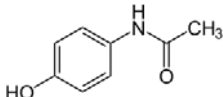
Ein systematisches Review von Mc Quay HJ. et al., 2007 verglich die 50%-ige Schmerzreduktion durch 500mg Paracetamol versus 1g. Es konnte kein markanter Vorteil für die höhere Dosierung gezeigt werden: NNT für Paracetamol 500mg (n=561) = 3.5, NNT für Paracetamol 1g (n=2559) = 3.7.

Eine Dosiserhöhung in der Schwangerschaft sollte aus diesen Überlegungen sowie aufgrund neueren Studienresultaten, die die Unbedenklichkeit von höheren Dosen Paracetamol in der Schwangerschaft bezweifeln, gut begründet und die Schmerzsymptomatik engmaschig monitorisiert werden.

Neben Schwangerschaft beeinflussen Gewicht (je mehr eine Schwangere im 1. Trimester zunimmt, umso eher benötigt sie eine höhere Dosierung (Beaulac-Baillargeon L., et al, 1994) und Alter die PK von Paracetamol.

Bei Kindern konnte generell eine verlangsamte Metabolisierung von Paracetamol, eine reduzierte Cyp2E1-Aktivität und erhöhte Sulfatisierung gemessen werden. Eine geringere Produktion des hepatotoxischen Metaboliten könnte die schon früher beobachtete natürliche Resistenz gegenüber der Hepatotoxizität bei Kindern erklären (Roberts I. et al., 1984).

Tabelle 15. Pharmakokinetik von Paracetamol

Paracetamol	PK Nichtschwangere	PK Schwangere
Abbau- und Transportweg 	Hauptmetabolisierungswege: Glucuronsäurekonjugation (60-80%): UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B15 Schwefelsäurekonjugation (20-40%), SULT1A1, SULT1A3, SULT1E1, SULT2A1 Cyp2E1 (< 4%) → reaktiven Intermediate (N- Acetylbenzoquinonimin NAPQI) Nebenweg: Cyp3A, Cyp1A2, Cyp2A6, Cyp2D6 (polym.), Unverändert renale Elimination (< 5%)	Hauptmetabolisierungswege: Glucuronsäurekonjugation (60-80%): UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B15 ↑ Schwefelsäurekonjugation (20-40%), SULT1A1, SULT1A3, SULT1E1, SULT2A1 Cyp2E1 (< 4%) → reaktiven Intermediate (N- Acetylbenzoquinonimin NAPQI) Nebenweg: Cyp3A ↑, Cyp1A2, Cyp2A6, Cyp2D6 ↑ (polym.), Unverändert renale Elimination ↑ (< 5%) Glucuronidierung ist beschleunigt Oxidation über Cyp-Enzyme ist beschleunigt unverändert renale Clearance erhöht Sulfatisierung unverändert
Metabolite	Glucuronidierung (60-80%) Sulfatierung (40-60%) Beim Abbau über Cyp entsteht der hepatotoxische Metabolit N-Acetylbenzoquinonimin NAPQI, welcher durch Glutathion inaktiviert wird	Glucuronidierung (60-80%) ↑ Sulfatierung (40-60%) Beim Abbau über Cyp entsteht vermehrt der hepatotoxische Metabolit N-Acetylbenzoquinonimin NAPQI ↑
Referenzplasmaspiegel	6.4 µg/ml (c _{max})	
Halbwertszeit	2-4h	evtl. reduziert
Bioverfügbarkeit	70%-90% dosisabhängig 25% werden bei der ersten Leberpassage metabolisiert	
Plasmaproteinbdg	5-20%	
Verteilungsvolumen	1-2 l/kg, gute Verteilung im ganzen Körper, ausser im Fettgewebe	
Dosierung (Maximal-ED)	500- max. 4000mg/d oral 1-4g/d parenteral	Standarddosierung trotz erhöhter Clearance: 4 x täglich 500-1000mg /d, je nach Schmerzsymptomatik*
Überdosierung	Konjugation mit Cystein und Mercaptursäure, da Glucuronidierung und Sulfatierung schnell gesättigt ist.	

	Hepatotoxischer Metabolit entsteht. Erhöhtes Risiko bei Cyp2E1- Induktion (chronischer Alkoholkonsum) oder Glutathion- Mangel (Malnutrition)	
--	---	--

* eigene Interpretation der Daten

Neben Paracetamol unterliegen auch Morphin (Coffman BL. et al., 1997; Gerdin E. et al., 1990) und Methadon (Albright B et al. 2011) einer veränderten Pharmakokinetik in der Schwangerschaft.

5. Diskussion, Schlussfolgerung und Ausblick

Studienlage

Ziel der vorliegenden Arbeit war, für Medikamente, die in der Geburtshilfe oft eingesetzt werden und eine durch die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft veränderte Pharmakokinetik erfahren, Dosierungsempfehlungen machen zu können.

Die Literatur-Recherche zu dieser Arbeit hat ergeben, dass bei gewissen Arzneistoffen durchaus Pharmakokinetikstudien an Schwangeren existieren: Ein Review von Little BB et al., 1999, hat Pharmakokinetikstudien an Schwangeren zwischen 1963 und 1997 untersucht und festgestellt, dass von den 1203 publizierten Artikeln, die alle relevante pharmakokinetische Veränderungen in der Schwangerschaft aufzeigen konnten, nur gerade zwei daraus Schlüsse zogen und Guidelines für das individualisierte Medikamentenregime erstellten. Die Schlussfolgerung seines Review war, dass die verfügbaren Daten über die veränderte Pharmakokinetik noch nicht ausreichen, um verlässliche Guidelines zu Dosisanpassungen in der Schwangerschaft machen zu können und dass hier dringend weitere Forschung betrieben werden müsse. Wie sieht die Situation heute, fast zwanzig Jahre später aus? In einem Review von McCormack SA et al. wurde die Studienlage 2014 beurteilt. Es konnte aufgezeigt werden, dass trotz Kenntnisse der Pharmakokinetik vieler Arzneistoffe ein Dosierungsregime für die Schwangerschaft noch immer fehlt, obwohl die richtige Dosierung entscheidend für den Therapieerfolg und das Outcome von Mutter und Kind ist. Für sehr viele neuere Medikamente fehlen Kinetikdaten für Schwangere (Ansari J. et al., 2016, Thorpe et al., 2013). Die klinische Konsequenz aus dem Wissen um die veränderte Pharmakokinetik versuchte Pariente G et al. 2016 mit Hilfe eines Review über 198 Pharmakokinetikstudien und insgesamt 121 verschiedenen Medikamenten zu erfassen. Die am meisten untersuchten Arzneimittelklassen umfassen HIV-Medikamente, Antiepileptika, Antibiotika, Antimalariamittel und kardiovaskulär wirksame Medikamente. Seine Schlussfolgerung aus dem Review war, dass der Zusammenhang zwischen den gut untersuchten pharmakokinetischen Veränderungen während der Schwangerschaft und dem Verständnis der Auswirkung auf die medikamentöse Therapie noch immer ungenügend bekannt ist und ungenügend in die Praxis umgesetzt wird.

Hersteller und Bund

Auch gemäss neuester Revision des Heilmittelgesetzes der Schweiz gibt es keine Empfehlung des Bundes, Prüfkonzepte für Schwangere bei neuen Medikamenten vorzulegen, wie es für die Kinderheilkunde erfolgen wird. Hersteller zeigten bis anhin kein Interesse an Studien mit Schwangeren: Die limitierte Zeit einer Schwangerschaft macht die Erstellung von schwangerschafts-spezifischen Dosierleitlinien unattraktiv und es bleibt die Angst vor (oft nicht evidenzbasierten) unerwünschten Effekten auf den Fetus oder das Neugeborene. So werden heute weiterhin – im Zuge des off-label use – Dosierungen an Schwangeren verwendet, die aus Studien an gesunden Nichtschwangeren ermittelt wurden. Die meisten Medikamente sind unter der FDA Schwangerschaftskategorie C gelabelt. Auch wenn diese

Kategorien in der Schweiz nicht mehr aufgeführt werden, so wird oft deren Sinn bzw. Inhalt zitiert, der wie folgt lautet: „Kontrollierte klinische Studien liegen keine vor. Deshalb sollte das Arzneimittel in der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn es zwingend erforderlich ist“. Diese Angaben in der Fach-/Publikumsinformation (Packungsbeilage) können bei Schwangeren zu einem eigenmächtigen Absetzen von Medikamenten führen, was für das Ungeborene noch schwerwiegendere Konsequenzen haben kann als die Exposition mit dem Medikament. Fachleute haben diese Lücke erkannt und bemühen sich, Informationen aus der Fachliteratur zu sammeln und sie in einem Netzwerk bereitzustellen. In den USA ist dies z.B. die Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit (OPRU) (Ayad M et al., 2015), welche Studien an Schwangeren fördert und zusammenstellt, sowie die von der FDA 2015 formulierte „pregnancy and lactation labeling rule“ (PLLR), welche die Verschreibung von Medikamenten für Schwangere und Stillende sicherer machen soll. Unter „Pregnancy–Clinical Considerations“ sollen darin auch Angaben zu Dosisanpassung während der Schwangerschaft und postpartal erfolgen (www.fda.gov). In der Schweiz wurde dazu vor knapp 10 Jahren die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Perinatale Pharmakologie (SAPP; www.sappinfo.ch) gegründet, welche Pharmakokinetikdaten von häufig verwendeten Wirkstoffen monographiert sowie in speziellen Fortbildungen das Wissen um spezifisch schwangerschaftsangepasste Therapien weitergibt mit dem langfristigen Ziel, vom Gesetzgeber klare Bestimmungen zu offiziellen Zulassungen von Medikamenten in der Schwangerschaft zu erlangen.

Arzneimittelentwicklung

Für die Arzneimittelentwicklung sind Modelle entwickelt worden, um die Verteilung eines Arzneimittels im Körper einer schwangeren Frau zu berechnen. Auf Basis des „Physiologically based pharmacokinetics model“ (PBPK) für die klinische Forschung wurde für die Vorhersage der PK einer Substanz in der Schwangerschaft das „pregnant physiologically based pharmacokinetics model“ (pPBPK) entwickelt (ANGANG 6). Das Modell dient der Berechnung der PK Parameter AUC und C_{max} und somit der Dosisfindung von Medikamenten für die Schwangerschaft (Xia B. et al., 2013). Dies kann wichtige Erkenntnisse für die Therapie von Schwangeren bringen.

Bedeutung der Pharmakotherapie bei Schwangeren

Aufgrund der Tatsache, dass Gebärende immer älter werden mit tendenziell mehr schon bestehenden chronischen Erkrankungen wie z.B. Hypertonie, Diabetes, Asthma, Depressionen oder Epilepsie, welche die kontinuierliche Einnahme gewisser Medikamente auch während der Schwangerschaft erfordern, ist eine sichere Datenlage für die Mutter und auch für das Outcome des Kindes wichtig, kann doch die unbehandelte mütterliche Krankheit an sich das Kind auch gefährden. Gemäss Mitchell et al. (Mitchell AA. et al., 2011) hat die Einnahme von rezeptpflichtigen Medikamenten im ersten Trimester über die letzten drei Jahrzehnte um über 60% zugenommen, Tendenz weiter steigend.

Fazit aus der Literatur-Recherche

In dieser Arbeit wurden 15 Medikamente detailliert betrachtet. Die Auswahl erfolgte aufgrund ihrer Bedeutung für die Schwangerschaft und ihrer aus der Fachliteratur verfügbaren Daten. Bei welchen Medikamenten die Wirkung der Therapie durch die veränderte Pharmakokinetik gefährdet ist, ist in der Praxis oft nicht bekannt oder wird noch zu wenig berücksichtigt. Aus diesem Grund wurde ein Pocket-Guide mit Medikamenten mit veränderter PK in der Schwangerschaft erstellt.

Die vielfältigen Einflüsse in der Schwangerschaft erschweren in vielen Fällen eine generell gültige Dosisanpassung, wie dies aus dieser Arbeit hervorgeht. Dosisanpassungen, wie sie in der Literatur gefunden werden, können nur als Richtwerte für den Einzelfall dienen. Denn

variieren kann zum einen das Krankheitsbild, besonders bei psychischen Erkrankungen oder Epilepsie bzw. vorbestehende Krankheitsbilder können im Laufe der Schwangerschaft ihre Merkmale und Ausprägung ändern. Zum andern unterliegen die normalen physiologischen Veränderungen in den neun Schwangerschaftsmonaten einem permanenten Wandel, was bedeutet, dass die Pharmakokinetik sich entlang der Schwangerschaft mehrfach verändern kann.

Viele Medikamente, wie sie in dieser Arbeit auch aufgeführt sind, werden in der Schwangerschaft schneller eliminiert, sei dies unverändert renal oder über Metabolisierung, welche genotyp-abhängig sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann, obwohl auch eine verlangsamte Clearance grundsätzlich möglich ist (Beispiel Coffein). Die reduzierte Proteinbindung kann einerseits die Wirksamkeit des Arzneistoffes erhöhen aber gleichzeitig die Elimination beschleunigen. Auch pharmakodynamische Veränderungen können die Wirkung beeinflussen (Bsp. Betablocker). Bei Allem darf nicht ausser Acht gelassen werden, dass das Kind den Medikamenten ausgesetzt ist, sei dies in Utero oder zu einem geringeren Anteil über die Muttermilch, mit möglichen Konsequenzen.

Aufgrund dieser vielen Variablen wird deutlich, dass wir einerseits exakte Pharmakokinetikdaten der angewendeten Arzneistoffe auch für die Schwangerschaft erheben müssen, um beurteilen zu können, wie wir die Dosierung in der Schwangerschaft gestalten sollen. Andererseits müssen Zielgrößen für die individualisierte Therapie von Schwangeren wie z.B. der therapeutische Bereich für das TDM definiert werden, evtl. ist auch die Genotypisierung für die Therapie von Schwangeren mit Medikamenten, die über polymorphe Enzymsysteme abgebaut werden, einestages etabliert.

Diese Arbeit soll Fachleute – insbesondere Pharmazeuten – für das anspruchsvolle Thema der Pharmakotherapie in der Schwangerschaft sensibilisieren, für welche es dringend gesetzliche Vorgaben braucht, damit bei Neuzulassungen von Medikamenten auch Schwangere berücksichtigt werden, denn diese haben Anrecht auf eine sichere und wirksame Pharmakotherapie, welche auch dem ungeborenen Kind zu Gute kommt.

6. Literaturverzeichnis

- **ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists** Practice Bulletin No. 120: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery, *Obstet Gynecol* 2011;117: 1472–83
- **Albright B**, de la Torre L, Skipper B, Price S, Abbott P, Rayburn W. Changes in methadone maintenance therapy during and after pregnancy. *J Subst Abuse Treat.* 2011;41:347-53
- **Altshuler LL**, Hendrick VC. Pregnancy and psychotropic medication: changes in blood levels. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16(1):78-80
- **Alwan S**, Bandoli G, Chambers CD. Maternal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(1):34-41
- **Anderson GD**, Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(10):989–1008
- **Anderson GD**. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health* 2005;14(1):19–29.
- **Andrew MA**, Easterling TR, Carr DB, Shen D, Buchanan ML, Rutherford T, et al. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: Modeling and simulations of dosage strategies. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(4):547–56
- **Ansari J**, Carvalho B, Shafer S, Flood P., Pharmacokinetics and pharmacodynamicity of drugs commonly used in pregnancy and parturition, *Anesth Analg.* 2016;122(3):786-804
- **Ayad M**, Constantine M. Epidemiology of medications use in pregnancy, *Semin Perinatol* 2015;39(7):508-11
- **Baftiu A**, Landmark CJ, Rusten IR, Feet SA, Johannessen SI, Larsson PG. Changes in utilisation of antiepileptic drugs, *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):791-2
- **Baroncelli S**, Villani P, Floridia M, Pirillo MF, Galluzzo CM, Cusato M. Trough concentrations of lopinavir, nelfinavir, and nevirapine with standard dosing in human immunodeficiency virus-infected pregnant women receiving 3-drug combination regimens. *Ther Drug Monit.* 2008; 30(5):604–10
- **Battino D**, Binelli S, Bossi L, Canger R, Croci D, Cusi C. Plasma concentrations of carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxide during pregnancy and after delivery. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10(3):279–84
- **Beaulac-Baillargeon L**, Rocheleau S. Paracetamol pharmacokinetics during the first trimester of human pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:451-4
- **Bérard A**, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant woman: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013372
- **Bergemann N**, Rommel F, Conca A. Therapeutisches Drug-Monitoring von Psychopharmaka in der Schwangerschaft. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2009; 10: 38-40
- **Best BM** et al., Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2010;54(4):381–8
- **Best BM**, Burchett S, Li H, Stek A, Hu C, Wang J, Hawkins E, Byroads M, Watts DH, Smith E, Fletcher CV, Capparelli EV, Mirochnick M; International Maternal Pediatric and Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) 2015;1026
- **Beyenburg S**, Schmutzler AG. Woman with epilepsy planning pregnancy, *Zentralbl Gynakol.* 2004;126(3):112-8. Review
- **Blacke CM**, Kharasch ED, Schwab M., Nagele P. A meta- Analysis of Cyp2D6 metabolizer phenotype and metoprolol, *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(3):394-9
- **Bodmer M**, Haschke B., Dickenmann M, *medical Forum*, 2013;13(4):64-69
- **Bookstaver P**, Bland Ch. A review of Antibiotic Use in Pregnancy, *Pharmacotherapy* 2015;35(11):1052-62
- **Bourget P**, Fernandez H, Quinquis V, Delouis C. Pharmacokinetics and protein binding of ceftriaxone during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:54–9
- **Bourget P**, Sertin A, Lesne-Hulin A, Fernandez H, Ville Y, Van Peborgh P. Influence of pregnancy on the pharmacokinetic behaviour and the transplacental transfer of the piperacillin-tazobactam combination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76:21–7
- **Brandlistuen RE**, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1702-13
- **Briggs G**, Freeman S, Yaffe S. Drugs in pregnancy and lactation. Williams & Williams, Baltimore, MD, 1994
- **Buchholz B**. Deutsches Ärzteblatt Jg.99, Heft 24, 2002

- **Calza L.** Lopinavir/ritonavir trough concentrations with the tablet formulation in HIV-1-infected women during the third trimester of pregnancy. *Scand. J. Infect. Dis.* 2012;44(5):381–7
- **Cappellari AM,** Cattaneo D, Clementi E, Kustermann A. Increased Levetiracetam Clearance and Breakthrough Seizure in a Pregnant Patient Successfully Handled by Intensive Therapeutic Drug Monitoring, *Ther. Drug Monit.* 2015; 37(3): 285–7
- **Chambers CD,** Hernandez- Diaz S, Van Marter LJ. Selective Serotonin – Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;3(54):579-87
- **Chen H,** Yang K, Choi S, Fischer JH, Jeong H. Up- regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17 β -estradiol: a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(9):1841-7
- **Chin KG,** McPherson CE III, Hoffman M, Kuchta A, Mactal-Haaf C. Use of anti-infective agents during lactation: part 2—aminoglycosides, macrolides, quinolones, sulfonamides, trimethoprim, tetracyclines, chloramphenicol, clindamycin, and metronidazole. *J Hum Lact.* 2001;17:54–65
- **Choi SY,** Koh KH, Jeong H. Isoform-specific regulation of cytochromes P450 expression by estradiol and progesterone. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(2):263-9
- **Coffman BL,** Rios GR, King CD. Human UGT2B7 catalyzes morphine glucuronidation. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1-4
- **Cohen LS,** Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of utero exposure to lithium. *JAMA.* 1994;12;271(2):146-50. Review
- **Costantine MM.** Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014; 5:65
- **Cowe L,** Lloyd DJ, Dawling S. Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. *BMJ* 1982; 284:1837–8
- **Cressey TR,** Urien S, Capparelli EV, Best BM, Buranabanasatean S, Limtrakul A, Rawangban B, Sabsanong P, Treluyer JM, Jourdain G, Stek A, Lallemand M, Mirochnick M. Impact of body weight and missed doses on lopinavir concentrations with standard and increased lopinavir/ritonavir doses during late pregnancy. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):217-24
- **Crettol S,** de Leon J, Hiemke C, Eap CB. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(3):254-7
- **Cunnington M,** Weil J.G., Messenheimer J.A., Ferber S., Yerby M., Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry, *Neurology* May 24, 2011; 76(21):1817-23
- **Cunnington M,** Tennis P. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology.* 2005;64(6):955-60
- **Dailly E,** Bouquie R, Bentué-Ferrer D. le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique [Therapeutic drug monitoring of levetiracetam]. *Thérapie.* 2010;65(1):67-70
- **Davison JM,** Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy, *Kidney Int.* 1980;18(2):152-61
- **Davison JM,** Noble MCB. Serial changes in 24 hour creatinine clearance during normal menstrual cycles and the first trimester of pregnancy, *Br J Obstet Gynaecol,* 1981;88(1):10-7
- **de Haan GJ,** Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Dévilé-Notschaele M, Augustijn P. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology.* 2004;63(3):571-3
- **Dean M,** Stock B, Patterson RJ, Levy G. Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1980;28(2):253-61
- **Deligiannidis KM,** Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring., *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(2):244-55
- **DeVane CL,** Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(15):1247Y1266
- **Dickmann LJ,** Isoherranen N. Quantitative prediction of Cyp2B6 induction by estradiol during pregnancy: potential explanation for increased methadone clearance during pregnancy, *Drug Metab Dispos.* 2013;41(2):270-4
- **Eadie MJ,** Lander CM, Tyler JH. Plasma drug level monitoring in pregnancy, *Clin Pharmacokinet.* 1977;2:427–36
- **Easterling TR,** Benedetti TJ. Measurement of cardiac output by impedance technique. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):1104-6
- **Elkomy MH,** Sultan P, Drover DR, Epshtein E, Galinkin JL, Carvalho B. Pharmacokinetics of prophylactic cefazolin in parturients undergoing cesarean delivery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:3504–13
- **Ericson American Academy** of Pediatrics Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000;105:880-7

- **EURAP Study Group.** Seizure Control and Treatment in pregnancy. *Neurology* 2006;66:354-60
- **Eyal S,** Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, Clark SM, Risler L, Wang J, Kelly EJ, Shen DD, Hebert MF, Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(5):833-40
- **Fauchet F,** Treluyer JM, Illamola SM, Pressiat C, Lui G, Valade E, Mandelbrot L, Lechedanec J, Delmas S, Blanche S, Warszawski J, Urien S, Tubiana R, Hirt D. Population approach to analyze the pharmacokinetics of free and total Lopinavir in HIV-infected pregnant woman and consequences for dose and justment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(9):5727-35
- **Fayet-Mello A,** Buclin T, Guignard N. Free and total plasma levels of lopinavir during pregnancy, at delivery and postpartum: implications for dosage adjustments in pregnant women. *Antivir Ther* 2013;18(2):171-82
- **Fischer JH,** Sarto GE, Hardman J, Endres L, Jenkins TM, Kilpatrick SJ. Influence of gestational age and body weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(4):373-83
- **Fotopoulou C,** Kretz R, Bauer S, Schefold JC, Schmitz B, Dudenhausen JW, Henrich W. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):60-4
- **Franco V,** Mazzucchelli I, Gatti G. Changes in lamotrigine pharmacokinetics during pregnancy and the puerperium. *Ther Drug Monit.* 2008;30(4):544-7
- **Freeman MP,** Nolan, PE, Davis MF, Anthony M, Fried K, Fankhauser M, Woosley RL, Moreno F. Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008;28(6):646-53
- **Garrity LC,** Turner M, Standridge SM. Increased levetiracetam clearance associated with a breakthrough seizure in a pregnant patient receiving once/day extended-release levetiracetam. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):e128-32
- **Gaynes BN.** Perinatal depression: prevalence, screening accuracy and screening outcomes. *Evid Rep/Technol Assess* 2005:1-8
- **Gentile S,** The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf.* 2005;28:137-52
- **Gerdin E,** Salmonson T, Lindberg B. Maternal kinetics of morphine during labour. *J Perinat Med* 1990;18: 479-87
- **Goldberg HL.** Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *Int J Psychiatry Med* 1994;2:129-47
- **Grandjean EM,** Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs.* 2009;23(4):331-49
- **Gregorie N.** Safety and pharmacokinetics of paracetamol following intravenous administration of 5g during the first 24h with 2g starting dose. *Clin pharmacol Ther* 2007;81:401-5
- **Haas DM,** D'Alton M Pharmacogenetics and other reasons why drugs can fail in pregnancy: higher dose or different drug? *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1176-9
- **Haas DM,** Hebert MF, Soldin OP, Flockhart DA, Madadi P, Nocon JJ, Chambers CD, Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Second International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Mar;95(3):254-7
- **Hebert MF,** Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Apr;81(4):547-56
- **Hebert MF.** Effects of Pregnancy on Cyp3A and P-glycoprotein Activities as Measured by Disposition of Midazolam and Digoxin, *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(2):248-53
- **Heck A,** Vortrag Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit- so viel wie nötig, so wenig wie möglich, USZ, Jan. 2017
- **Heikkilä A,** Erkkola R. Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy. *J Antimicrob Chemother.* 1991;28:419-23
- **Heikkilä A,** Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. *Clin. Pharmacokinet.* 1994;27(1):49-62
- **Heikkilä A,** Renkonen OV, Errola R. Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(12):2652-5
- **Heikkinen T,** Ekblad U, Kero P. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(2):184Y191
- **Hendrick V,** Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D., Placental passage of antidepressant medications. *Am. J. Psychiatry* 2003;160(5):993-996
- **Hiemke C,** Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenoud Sirot, E, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Müller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S,

- Waschgler R, Zernig G. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Pharmacopsychiatry update 2011;44(6):195–235
- **Hill CC**, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. *Surg Clin North Am.* 2008;88(2):391-401
 - **Högstedt S**, Lindberg B, Peng DR, Regårdh CG, Rane A., Pregnancy-induced increase in metoprolol metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37(6):688-92
 - **Högstedt S**, Lindberg B, Rane A. Increased oral clearance of metoprolol in pregnancy., *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(2):217-20
 - **Högstedt S**, Rane A. Plasma concentration-effect relationship of metoprolol during and after pregnancy, *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44(3):243-6
 - **Hostetter A**, Stowe ZN, Strader JR. Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. *Depress Anxiety.* 2000;11(2):51–7
 - **Isoherranen N**, Thummel KE. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos.* 2013;41(2):256-62
 - **Jaquenoud Sirot E**, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2006;29(9):735-68. Review
 - **Jimenez-Solem E**. Exposure to antidepressants during pregnancy--prevalences and outcomes., *Dan Med J.* 2014;61(9):B4916
 - **Johannessen SI**, Strandjord RE. The concentration of carbamazepine (Tegretol R) in serum and in cerebrospinal fluid in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1972;51:445-6
 - **Johannessen SI**. Pharmacokinetics of valproate in pregnancy: mother-foetus-newborn. *Pharm Weekbl Sci.* 1992;14(3A):114–117
 - **Johnson EL**, Stowe ZN, Ritchie JC, Newport DJ, Newman ML, Knight B, Pennell PB. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 2014;33:49-53
 - **Jordan S**, Morris JK, Davies GI, Tucker D, Thayer DS, Luteijn JM, Morgan M, Garne E, Hansen AV, Klungsoyr K, Engeland A, Boyle B, Dolk H. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) antidepressants in pregnancy and congenital anomalies: analysis of linked databases in Wales, Norway and Funen, Denmark. *PloS One.* 2016;11(12)
 - **Källén BA**. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 312–6. 37
 - **Källén BA**. The safety of antidepressant drugs during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 357–70
 - **Knutti R**, Rothweiler H, Schlatter C. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;21:121-6
 - **Koch-Weser J**. Serum drug concentrations in clinical perspective. *Ther Drug Monit.* 1981;3(1):3-16. Review
 - **Koerner M**, Yerby M, Friel P. Valproic acid disposition and protein binding in pregnancy. *Ther Drug Monit.* 1989;11(3):228–30
 - **Krauer B**, Krauer F. Drug kinetics in pregnancy, *Clin Pharmacokinet.* 1977;2(3):167-81
 - **Kulin NA**, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA.* 1998 ;279(8):609-10
 - **Kulo A**, Peeters MY, Allegaert K, Smits A, de Hoon J, Verbesselt R, Lewi L, van de Velde M, Knibbe CA., Pharmacokinetics of Paracetamol and its metabolites in woman at delivery and post- partum, *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):850-60
 - **Kulo A**, van de Velde M, de Hoon J, Verbesselt R, Devlieger R, Deprest J, Allegaert K. Pharmacokinetics of a loading dose of intravenous paracetamol post caesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2012;21(2):125-8
 - **Landmark CJ**, Johannessen SI, Tomson T., Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord.* 2016;18(4):367-383
 - **Larciprete G**, Valensise H, Vasapollo B, Altomare F, Sorge R, Casalino B, De Lorenzo A, Arduini D. Body composition during normal pregnancy: reference ranges, *Acta Diabetol.* 2003;40 Suppl 1:S225-32.
 - **Lederman SA**, Paxton A, Heymsfield SB, Wang J, Thornton J, Pierson RN Jr. Body fat and water changes during pregnancy in women with different body weight and weight gain *Obstet Gynecol.* 1997;90(4 Pt 1):483-8
 - **Lee JK**, Chung HJ, Fischer L, Fischer J, Gonzalez FJ, Jeong H. Human placental lactogen induces CYP2E1 expression via PI 3-kinase pathway in female human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(4):492-9

- **Lee JN**, Chen SS, Richens A, Menabawey M, Chard T, Serum protein binding of diazepam in maternal and foetal serum during pregnancy, *Br J Clin Pharmacol.* 1982;14(4):551-4
- **Liew Z**, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168:313-20
- **Little BB**, Pharmacokinetics during pregnancy: Evidence- based maternal dose formulation, *Obstet Gynecol.* 1999;93(5pt2):858-68, Review
- **Llewellyn A**, Stowe ZN, Strader JR. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(suppl 6):57–64
- **Llewellyn A**, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry* 1997;58:26-32
- **Loebstein R**, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 1997;33(5):328–43
- **Longo B**, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2009;43(10):1692-5
- **Lopez-Fraile IP**, Cid AO, Juste AO, Modrego PJ. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):372–5
- **Lyons F**, Lechelt M, De Ruiter A. Steady-state lopinavir levels in third trimester of pregnancy. *AIDS.* 2007; 21(8):1053–4
- **Malhi GS**, Tanious M. Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder: clinical and dosing considerations. *CNS Drugs.* 2011;25(4):289–98
- **Manavi K**, McDonald A, Al-Sharqui A. Plasma lopinavir trough levels in a group of pregnant women on lopinavir, ritonavir, zidovudine, and lamivudine. *AIDS.* 2007; 21(5):643–5
- **Mauri MC**, Laini V, Cerveri G. Clinical outcome and tolerability of sertraline in major depression: a study with plasma levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26(3):597Y601
- **McCormack SA**, Best BM. Obstetric Pharmacokinetic Dosing Studies are Urgently Needed, *Front Pediatr.* 2014;2:9
- **McGready R**, Stepniewska K, Seaton E. Pregnancy and use of oral contraceptives reduces the biotransformation of progesterone to androstenedione. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(7):553–7
- **McQuay HJ**, Moore RA. Dose-response in direct comparisons of different doses of aspirin, ibuprofen and paracetamol in analgesic studies, *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Mar; 63 (3): 271-8.
- **Miners JO**, Robson RA, Birkett DJ. Paracetamol metabolism in pregnancy, *J Clin Pharmacol.* 1986;22(3):359-62
- **Mirochnick M**, Best BM, Stek AM, Capparelli E, Hu C, Burchett SK, et al. Lopinavir exposure with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 49(5):485–491
- **Mitchell AA**, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1): 51
- **Muller AE**, Mouton JW, Oostvogel PM, Dörr PJ, Voskuyl RA, DeJongh J, Steegers EA, Danhof M. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2175–81
- **Newport DJ**, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry.* 2005;162(11):2162-70
- **NHLBI**: The National High Blood Pressure Education program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:181–92.
- **NICE 2007**: Antenatal and Postnatal Mental Health: The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance. National Collaborating Centre for Mental Health (UK), Leicester (UK): British Psychological Society; 2007. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance . *N Engl J Med* 2011;365(17):1605-11
- **O'Shaughnessy PJ**, Monteiro A, Bhattacharya S, Fraser MJ, Fowler PA. Steroidogenic enzyme expression in the human fetal liver and potential role in the endocrinology of pregnancy. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(3):177-87
- **O'Brien L**, Baumer C, Thieme D. Changes in antidepressant metabolism in pregnancy evidenced by metabolic ratios in hair: a novel approach. *Forensic Sci Int.* 2010;196(1–3):93–6
- **O'Hara MW**, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression-a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 1996;8:37-54
- **Ohman I**, Beck O, Vitols S. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49(6):1075–1080
- **Ohman I**, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: new insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure.* 2008;17(2):199–202.

- **Oneda B**, Crettol S, Jaquenoud Sirot E, Bochud M, Ansermot N, Eap CB. The P450 oxidoreductase genotype is associated with CYP3A activity in vivo as measured by the midazolam phenotyping test. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(11):877-83
- **Ostad Haji E**, Tadić A, Wagner S. Association between citalopram serum levels and clinical improvement of patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:281-6
- **Ozyuncu O**, Nemutlu E, Katlan D, Kir S, Beksac MS. Maternal and fetal blood levels of moxifloxacin, levofloxacin, cefepime and cefoperazone. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:175-8
- **Pariente G**, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002160
- **Patil A**, Shen J. Principles of Anti-infective Dosing in Pregnancy, *Clin. Therapeutics* 2016;38(9):2006-15
- **Patsalos PN**, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies, *Epilepsia*. 2008;49(7):1239-76
- **Patterson KB**, Dumond JB, Prince HA, et al. Protein binding of lopinavir and ritonavir during 4 phases of pregnancy: implications for treatment guidelines. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:51-8
- **Paulzen M**, Goecke TW, Stickeler E, Gründer G, Schoretsanitis G. Sertraline in pregnancy - Therapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. *J Affect Disord*. 2017;212:1-6
- **Peiker G**, Traeger A, Pischke U, Schröder S, Müller B, Nöschel H. Studies on the pharmacokinetics of the compound preparation sulfamerazine/trimethoprim in pregnancy. *Pharmazie*. 1982;37(8):578-83
- **Pennell PB**, Newport DJ, Stowe ZN, et al. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology*. 2004;62(2):292-5
- **Pennell PB**, Peng L, Newport DJ. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2130-6
- **Perucca E**, Crema A. Plasma protein binding of drugs in pregnancy, *Clin Pharmacokinet* 1982;7(4):336-352
- **Pevzner L**, Swank M, Krepel C. Effects of maternal obesity on tissue concentrations of prophylactic cefazolin during cesarean delivery *Obstet Gynecol*, 2011;117:877-882
- **Philbert A**, Pedersen B, Dam M. Concentration of valproate during pregnancy, in the newborn and in breast milk. *Acta Neurol Scand*. 1985;72(5):460-463
- **Philipson A**, Stiernsted G, Ehrnebo M, Comparison of the pharmacokinetics of cephadrine and cefalozin in pregnant and non-pregnant woman, *Clin Pharmacokinet*. 1987;12(2):136-44
- **Philipson A**, Stiernsted G, Pharmacokinetic of cefuroxime in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(7):823-8
- **Popovic J**, Grujic Z, Sabo A, Influence of pregnancy on ceftriaxone, cefazolin, and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. Non-pregnant sectioned woman, *J clin Pharm Ther* 2007;32:595-602
- **Potter JM**, Mueller UW, Hickman PE, Michael CA, Corticosteroid binding globulin in normotensive and hypertensive human pregnancy. *Clin Sci (Lond)*. 1987;72(6):725-35
- **Prevost RR**, Akl SA, Whybrew WD, Sibai BM. Oral nifedipine pharmacokinetics in pregnancy-induced hypertension, *Pharmacotherapy*. 1992;12(3):174-7
- **Ramautarsing RA**. Thai HIV-1-infected women do not require a dose increase of lopinavir/ritonavir during the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2011;25(10),1299-1303
- **Rauchenzauner M**, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, Neururer S, Unterberger I, Luef G. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy- a matter of importance for the baby? *J Neurol*. 2013;260(2):484-8
- **Rayburn W**, Wible-Kant J, Bledsoe J. Changing trends in drug use during pregnancy. *J Reprod Med* 1982;27:569-75
- **Reimers A**, Ostby L, Stuen I, Sundby E. Expression of UDP-glucuronosyltransferase 1A4 in human placenta at term. *Eur J Drug Pharmacokinet*. 2011;35(3-4):79-82
- **Reisinger TL**, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in woman with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29(1):13-8
- **Richter JE**. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(1):235-61. Review.
- **Riva R**, Albani F, Contin M, et al. Mechanism of altered drug binding to serum proteins in pregnant women: studies with valproic acid. *Ther Drug Monit*. 1984;6(1):25-30
- **Roberts I**, Robinson MJ, Mughal MZ, Ratcliffe JG, Prescott LF. Paracetamol metabolites in the neonate following maternal overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:201-6
- **Roca A**, Garcia-Esteve L, Imaz ML, Torres A, Hernandez S, Botet F, Gelabert E, Subira S, Plaza A, Valdes M, Martin-Santos R. Obstetrical and neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: the relevance of dose. *J. Affect. Disord*. 2011;135 (1-3), 208-215

- **Rogers RC**, Sibai BM, Whybrew WD. Labetalol pharmacokinetics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):362-6
- **Ruprah M**, Perucca E, Richens A. Decreased serum protein binding of phenytoin in late pregnancy. *Lancet.* 1980;2(8189):316-7
- **Ryu RJ**, Eyal S, Easterling TR, Caritis SN, Venkataraman R, Hankins G, Rytting E, Thummel K, Kelly EJ, Risler L, Phillips B, Honaker MT, Shen DD, Hebert MF. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(5):581-9
- **Sabers A**, Dam M., A-Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue Friis M, Alving J, Dahl M, Ankerhus J. Epilepsy and pregnancy: Lamotrigine as main drug use. *Acta Neurol Scand.* 2004;109(1):9-13
- **Sabers A**, Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol Scand.* 2012 Jul;126(1):e1-4
- **Sabers A**, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation, *Curr Opin Neurol.* 2009;22(2):157-61
- **Salem AH**, Jones AK, Santini-Oliveira M, Taylor GP, Patterson KB, Nilus AM, Klein CE. No Need for Lopinavir Dose Adjustment during Pregnancy: a Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis in Pregnant and Nonpregnant HIV-Infected Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(1):400-8
- **Sandström B**. Antihypertensive treatment with the adrenergic beta-receptor blocker metoprolol during pregnancy. *Gynecol Invest* 1978;9:195-204
- **Schimmell MS**, Katz EZ, Shaag Y, Pastuszak A, Koren G. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29: 479–84
- **Schou M**, Amdisen A. Lithium and pregnancy-III. Lithium ingestion by children breast-fed by woman on lithium treatment, *Br Med J* 1973;2(5859):138
- **Sit DK**, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(4):652–8
- **Stek AM**, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, Elgie C, Holland DT, Smith E, Tuomala R, Cotter A, Read JS. Reduced lopinavir exposure during pregnancy, *AIDS.* 2006;20(15):1931-9
- **Stek AM**, Best BM, Wang J, Capparelli E, Burchett SK, Kreitchmann R, Rungrueangthanakit K, Cressey TR, Mofenson LM, Smith E, Shapiro D, Mirochnick M. Pharmacokinetics of Once versus twice daily Darunavir in Pregnant HIV-infected woman. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70(1):33-41
- **Stephansson O**, Kieler H, Haglund B. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors During Pregnancy and Risk of Stillbirth and Infant Mortality, *JAMA* 2013;309(1):48-54
- **Sutton AL**, Larson KB, Kerstner-Wood CD, Tita AT, Biggio JR., Pharmacokinetics of acithromycin for cesarean prophylaxis, *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):812
- **Sykes PA**, Quarrie J, Alexander FW, Lithium carbonate and breast feeding, *Br Med J* 1976;2(6047):1299
- **Tasnif Y**, Marado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2016;100: 53-62
- **Thorpe PG**, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, Lind J, Cragan JD, Briggs G, Kweder S, Friedman JM, Mitchell AA, Honein MA. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 Sep;22(9):1013-8
- **Tomson T**, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(3):209–19
- **Tomson T**, Landmark CJ, Battino D., Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia.* 2013 Mar;54(3):405-14
- **Tomson T**, Lindbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia.* 1994; 35(1):122–30
- **Tomson T**, Palm R, Kallen K, Ben-Menachem E, Soderfeldt B, Danielsson B. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia.* 2007;48(6):1111–6
- **Tracy TS**, Venkataramanan R, Glover DD. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):633–639
- **Tran TA**, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Remmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology.* 2002 Jul 23;59(2):251-5.
- **Tsutsumi K**, Kotegawa T, Matsuki S, Tanaka Y, Ishii Y, Kodama Y, Kuranari M, Miyakawa I, Nakano S. The effect of pregnancy on cytochrome P4501A2, xanthine oxidase, and N-acetyltransferase activities in humans, *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70(2):121-5

- **Vajda FJ**, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. Does pregnancy per se make epilepsy worse? *Acta Neurol Scand.* 2016;133(5):380-3
- **van Hasselt J**, Allegaert K, van Calsteren K, Beijnen JH, Schellens JH, Huitema AD. Semiphysiological versus empirical modelling of the population pharmacokinetics of free and total cefazolin during pregnancy. *Biomed Res Int.* 2014;897216
- **Veiby G**, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendation for breastfeeding, *Seizure.* 2015 ;28:57-65
- **Wadelius M**, Darj E, Frenne G, Rane A. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62(4):400-7
- **Wangboonskul J**, White NJ, Nosten F, Kuile F, Moody RR, Taylor RB. Single dose pharmacokinetics of proguanil and its metabolites in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44(3):247-51
- **Ward S**, Wisner KL. Collaborative management of women with bipolar disorder during pregnancy and postpartum: pharmacologic considerations. *J Midwifery Womens Health.* 2007;52(1):3-13
- **Wesseloo R**, Wierdsma AI, van Kamp IL, Munk-Olsen T, Hoogendijk WJG, Kushner SA, Bergink V. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. *Br J Psychiatry.* 2017;211(1):31-36
- **Westin AA**, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure.* 2008; 17(2):192-8
- **Wisner KL**, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Johanson R, Frank E. Pharmacological treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999;282:1264-9
- **Wisner KL**, Leckman-Westin E, Finnerty M. Valproate prescription prevalence among women of childbearing age. *Psychiatr Serv.* 2011;62(2):218-220
- **Wisner KL**, Perel JM, Wheeler SB. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry.* 1993;150(10):1541-2
- **www.fda.gov**, Pregnancy and lactation Labeling Rule (PLLR), 2017
- **Xia B**, Heimbach T, Gollen R, Nanavati C, He H. A simplified PBPK modeling approach for prediction of pharmacokinetics of four primarily renally excreted and Cyp3A metabolized compounds during pregnancy. *AAPS J.* 2013;15(4):1012-24
- **Yerby MS**, Friel PN, McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology.* 1992 Apr;42(4 Suppl 5):12-6
- **Yerby MS**, Friel PN, Miller DQ. Carbamazepine protein binding and disposition in pregnancy. *Ther Drug Monit.* 1985; 7(3):269-73.
- **Zhang Z**, Farooq M, Prasad B, Grepper S, Unadkat JD. Prediction of gestational age-dependent induction of in vivo hepatic CYP3A activity based on HepaRG cells and human hepatocytes., *Drug Metab Dispos.* 2015;43(6):836-42

6. Anhänge und Tabellen

ANHANG 1:	Pocket Guide: Arzneistoffe mit veränderter Pharmakokinetik in der Schwangerschaft
ANHANG 2:	Studien zu Psychopharmaka
ANHANG 3:	Studien zu Lopinavir/Ritonavir
ANHANG 4:	Studien zu Metoprolol
ANHANG 5:	Studien zu Paracetamol
ANHANG 6:	pPBPK-Modell

ANHANG 1: Pocket Guide: Arzneistoffe mit veränderter Pharmakokinetik in der Schwangerschaft

Arzneistoffe mit veränderter Pharmakokinetik in der Schwangerschaft

Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft...

Körperzusammensetzung

- erhöhter Körperwasseranteil
- erhöhtes Blutvolumen
- reduzierter Plasmaproteinanteil
- erhöhter Körperfettanteil

Herz-Kreislauf-System

- erhöhtes Herzminutenvolumen
- erhöhte Herzfrequenz

Magen-Darm-Trakt

- verzögerte Magenentleerung
- erhöhter Magen-pH-Wert
- reduzierte gastro-intestinale Motilität



Niere

- erhöhte glomeruläre Filtration
- erhöhte tubuläre Sekretion

Leber

- erhöhte Aktivität der metabolisierenden Enzyme im 3. Trimester, genotypabhängig sehr variabel

...verändern die Pharmakokinetik von Arzneistoffen.

Arzneistoff 2./3. Trimester Dosisanpassung

Antibiotika

Amoxicillin	1, 3	Intervall verkürzen und/oder Dosis↑
Cefalozin	1	Initiale Dosis↑ / Intervall verkürzen
Cefuroxim	1	Intervall verkürzen / Dosis↑

Psychopharmaka

Amitriptylin	2	TDM ^a , b.B. Dosis↑
Citalopram	2	TDM ^a , b.B. Dosis↑
Fluoxetin	2	TDM ^a , b.B. Dosis↑
Imipramin	2	TDM ^a , b.B. Dosis↑
Lithium	1	TDM ^a , b.B. Dosis↑ (um Geburt senken)
Nortriptylin	2, 3	TDM ^a , b.B. Dosis↑
Sertralin	2	TDM ^a , b.B. Dosis↑

Antiepileptika

Carbamazepin	2	TDM ^a der freien Fraktion
Lamotrigin	2	TDM ^a , Dosis↑
Levetiracetam	1	TDM ^a , Dosis↑
Phenytoin	2, 3	TDM ^a der freien Fraktion

Herz-Kreislauf-Medikamente

Atenolol	1	keine Dosisanpassung
Digoxin	1, 3	TDM ^a , Intervallverkürzung
Labetalol	2	b.B. Intervallverkürzung und/oder Dosis↑
Metoprolol	2	b.B. Dosis↑
Nifedipin	2	b.B. Intervallverkürzung

↑ Erhöhung

1: renale Elimination erhöht

2: Metabolisierung beschleunigt

3: renale Sekretion erhöht

TDM (Therapeutisches Drug Monitoring): a: obligat, b: dringend empfohlen, c: empfohlen

Arzneistoff 2./3. Trimester Dosisanpassung

Analgetika

Methadon	2	gem. klin. Effekt, b.B. evtl. Dosis↑
Morphin	2	gem. klin. Effekt, b.B. evtl. Dosis↑
Oxycodon	2	gem. klin. Effekt, kürzeres Intervall
Paracetamol	2	keine Dosisanpassung

Virustatika

Darunavir	2	Monitoring, TDM ^a , b.B. evtl. Dosis↑
Lopinavir/Ritonavir	2	Monitoring, TDM ^a , b.B. evtl. Dosis↑
Tenofovir	1, 3	Monitoring, TDM ^a , b.B. evtl. Dosis↑
Zidovudin	2	Monitoring, TDM ^a , b.B. evtl. Dosis↑

↑ Erhöhung

1: renale Elimination erhöht

2: Metabolisierung beschleunigt

3: renale Sekretion erhöht

TDM (Therapeutisches Drug Monitoring): a: obligat, b: dringend empfohlen, c: empfohlen

Dieser Pocket Guide besagt, bei welchen Arzneistoffen die Pharmakokinetik in der Schwangerschaft verändert sein kann und wie die Dosisanpassung aufgrund dieser Veränderungen erfolgen sollte. Die Metabolisierung von Arzneistoffen kann stark variieren. Deshalb muss jeder Fall individuell beurteilt werden.

Autorin: Martina Courvoisier, Apothekerin, Universitätsspital Zürich, 2017

ANHANG 2: Pharmakokinetikstudien zu TZA und SSRI in der Schwangerschaft und Empfehlungen zur Dosisanpassung:

Studien	Methode	Resultat	Eigene Bemerkung
Wisner et al., 1993	Spiegelmessungen von Nortriptylin, Clomipramin und Imipramin bei 8 Schwangeren	→ gegen Ende der Schwangerschaft ist eine 1.3 bis 2.0 x höhere Dosierung erforderlich um den Serumspiegel der TZA zu halten	
Hostetter et al., 2000	Monitorisierung klinischer Symptome (Beck depression inventory) bei 34 Schwangeren im Verlauf der Schwangerschaft unter Paroxetin, Fluoxetin, Sertralin	→ Dosissteigerung bei 22 von 34 Schwangeren in der 27 ± 7.1 SSW zur Erlangung der Euthymie notwendig Es wurde kein Unterschied zwischen den versch. SSRI festgestellt. Schwangere, die SSRI abgesetzt haben, erlitten einen Rückfall und 70% von ihnen benötigten eine Dosissteigerung. Bei fortgeführter Therapie benötigten 57% eine Dosissteigerung → Folgerung: Dosiserhöhung aufgrund der klinischen Symptome oder präventiv am Ende des 2. Trimesters	Fragestellung: Nimmt die Wirkung der SSRI im Verlauf der Schwangerschaft ab? → Ja Dosissteigerung erfolgte aufgrund klinischer Symptome (Beck depression inventory) und nicht aufgrund von Spiegelbestimmungen. Citalopram war in der Studie nicht eingeschlossen, die Resultate wurden aber auf alle SSRI übertragen. Diese Studie wurde in Folge über 100 x zitiert
Heikkinen et al., 2002	die Metabolisierung von Citalopram (20-40g) wurde an 11 Schwangeren im Vergleich zu 10 Nichtschwangeren bestimmt: Metabolic ratio (Desmethylcitaloram/ Citalopram metabolic Ratio und Didesmethylcitalopam / Desmethylcitalopram Ratio)	Desmethylcitaloram/ Citalopram metabolic Ratio : + 23% während der Schwangerschaft Didesmethylcitalopam / Desmethylcitalopram metabolic Ratio: + 54% gegen Ende der Schwangerschaft trotz tieferen Plasmaspiegeln in der Schwangerschaft (46 – 214 nmol/l versus 120 – 600 nmol/l) brauchte nur eine Schwangere aufgrund klinischer Symptome eine Dosiserhöhung von 20mg auf 30mg im 2. Trimester und von 30mg auf 40mg im 3. Trimester bei Spiegeln von 56 nmol/l bzw. 120 nmol/l. Nach der Geburt stieg der Plasmaspiegel bei der Mutter signifikant an: 2 Monate postpartum von 126 ± 61 nmol/l bei der Geburt auf 169 ± 69 nmol/l zwei Monate postpartum. → Wegen der grossen interindividuellen Variabilität, dem ausgeprägten Polymorphismus von Cyp2D6, ist die Dosierung für den erwünschten Plasmaspiegel nicht voraussagbar.	Fragestellung: Dient der Serumspiegel als Prädiktor für die Wirkung? Ist es möglich, aufgrund der Plasmaspiegelmessungen Aussagen zu Dosierempfehlungen zu machen? → Nein. Tiefere Plasmaspiegel korrelieren nicht zwingend mit klinischen Symptomen Es konnte nicht, wie bei Hostetter et al. zwei Jahre zuvor, daraus geschlossen werden, dass bei bis zu Zweidrittel der Schwangeren die Dosis erhöht werden muss um Euthymie zu erhalten trotz signifikant tieferen Plasmaspiegeln. Diese Studie wurde 180 x zitiert
Sit et al., 2008	Metabolisierung von Citalopram (3 Schwangere), Escitalopram (2	Bei 4 der 5 Frauen unter Citalopram/ Escitalopram und bei 5 der 6 Frauen unter Sertralin wurde eine gesteigerte Metabolisierung zwischen der 20. SSW und der Geburt gemessen.	Bei 3 der 5 Frauen unter Citalopram/ Escitalopram verschlechterten sich die Symptome und konnten mit einer Dosiserhöhung verbessert werden

	Schwangere), Sertralin (6 Schwangere) während Schwangerschaft und postpartum	<p>→ Die beschleunigte Metabolisierung bedarf einer Dosiserhöhung der SSRI ab der zweiten Schwangerschaftshälfte</p> <p>2 Wochen postpartum sank die Metabolisierung wieder stark → nach der Geburt soll die Dosierung auf 2/3 gesenkt werden oder auf die Dosierung vor der Schwangerschaft</p>	<p>(40mg → 50mg/d, 20mg → 40mg/d). Eine Schwangere unter 10mg/d Citalopram brauchte keine Dosiserhöhung, ihre Metabolisierung blieb unverändert.</p> <p>Bei 3 der 6 Frauen unter Sertralin verschlechterten sich die Symptome. Sie erfuhren alle durch eine Dosiserhöhung (75mg → 200mg/d, 150mg → 200mg, 50mg → 75mg) Verbesserung der Symptomatik.</p>
Freeman et al., 2008	Steady- State Konzentrationen von Sertralin und dem Metaboliten Norsertralin wurden bei 6 Schwangeren im 2. und 3. Trimester gemessen und postpartum (nur noch n=3)	<p>grosse Variabilität in der Metabolisierung mit den tiefsten Spiegeln im 3. Trimester und einem Anstieg postpartum.</p> <p>→ Notwendigkeit eines engmaschigen klinischen Monitorings bei der Behandlung von Schwangeren mit schweren Depressionen v.a. im 3. Trimester und Anpassung der Dosierung</p> <p>Für konkrete Dosierempfehlung ist die Zahl der Probandinnen zu klein</p>	
O'Brien et al., 2010	Anhand von Haarproben wurden Citalopram (n=4), Venlafaxine (n=3), Fluoxetin (n=1) und Sertralin (n=1) und dessen Metabolite in jedem Trimester und postpartum bei 9 Schwangeren gemessen	<p>Citalopram/ Norcitalopram- Ratio: 0.9 (3. Trimester) versus 1.4 (postpartum) → +64%</p> <p>→ Die veränderte Metabolisierung kann eine Dosisanpassung im 3. Trimester erforderlich machen</p>	Die gesteigerte Metabolisierung von Citalopram konnte aufgrund von Haaranalysen bestätigt werden. Mit einer kleinen Fallzahl (n=4 für Citalopram) konnten die Resultate von Heikkinen et al. und Sit et al. bestätigt werden
Deligiannidis et al., 2014	Review	Die induzierte Metabolisierung der Antidepressiva in der Schwangerschaft macht oft eine Dosisanpassung erforderlich	TDM in Kombination mit klinischem Monitoring ist für TZA und Stimmungsstabilisierer in der Schwangerschaft indiziert
Paulzen et al., 2017	Die Verteilung von Sertralin bei Mutter und Kind wird bei sechs Müttern und deren Kindern	<p>die Konzentration von Sertralin in der Amnionflüssigkeit korreliert mit der eingenommenen Sertralindosierung.</p> <p>→ Um die fetale Exposition möglichst gering zu halten ist es sinnvoll, die geringste wirksame Dosierung zu finden.</p>	Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Foetus abhängig der eingenommenen Dosierung von Sertralin dem Antidepressivum in Utero ausgesetzt ist. Sie belegt die Notwendigkeit eines TDM auch bei SSRI in der Schwangerschaft, um den Foetus nicht mit unnötig hohen Dosen zu exponieren

ANHANG 3: Pharmakokinetikstudien zu Lopinavir/Ritonavir

Studie	Was wurde untersucht	Resultate	Eigene Bemerkung
Stek AM et al., 2006	Bei 17 Schwangeren in der 30.-36. Gestationswoche wurde eine 12h- Spiegelbestimmung von Lopinavir im steady- state gemacht (Dosierung: <u>3 x</u> täglich LPV/r 400mg/100mg peroral) und verglichen mit 6-12 Wochen postpartum.	bei gleichbleibender Dosierung in der späten Schwangerschaft werden weniger hohe Plasmakonzentrationen als postpartum erreicht. Es wurde eine Ziel- AUC von $\geq 52 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ festgelegt. Diese Ziel- Werte wurden bei 82% (14 von 17) der Schwangeren in der 35. Schwangerschaftswoche nicht erreicht (AUC durchschnittlich $44.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ im 3. Trimester versus $65.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ postpartum) und 25% (3 von 12) erreichten die AUC- Zielwerte auch postpartum nicht. C_{12h} im 3. Trimester lag bei $1.6 \mu\text{g} / \text{ml}$ und postpartum bei $4.6 \mu\text{g} / \text{ml}$. Fazit: Eine Dosiserhöhung soll im Einzelfall evaluiert werden. Ein kleiner Teil von Lopinavir passiert die Plazenta. Es gilt ein Abwägen zwischen Sicherheit- Effektivität- erhöhte Dosis.	Ziel- AUC von $\geq 52 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$: Wie wurde dieser Zielwert evaluiert? Hat eine HIV- Transmission stattgefunden? Outcome? Viruslast?
Lyons F et al., 2007	Steady- State Spiegelmessungen im 3. Trimester bei 23 Schwangeren und Evaluation der Möglichkeit von TDM zur Sicheren Medikation	C_{min} $3.66 \mu\text{g} / \text{ml}$, HIV- Viruslast im Mittel 49 Kopien/ ml bei Geburt (81% der Frauen < 50 Kopien/ml bei Geburt). Alle Neugeborenen HIV- negativ. Lyons et al. haben weniger Abweichung in der Plasmakonzentration von Schwangeren im Vergleich zu Nichtschwangeren festgestellt als Stek et al zuvor, evtl. wegen pharmakogenomischen Unterschieden. Fazit: Pharmakokinetikdaten bei Schwangeren müssen mit Vorsicht interpretiert werden, weil die physiologischen Veränderungen Plasmakonzentration total, frei oder auch die intrazelluläre Konzentration verändern können.	Aufgrund der Studienresultate von Stek et al., die eine reduzierte Lopinavirexposition in der Schwangerschaft beschrieben, haben Lyons et al. Plasmaspiegelbestimmungen bei HIV- positiven Schwangeren unter Lopinavir im 3. Trimester bestimmt und evaluiert, ob ein TDM bei antiretroviralen Medikamenten in der Schwangerschaft grundsätzlich durchgeführt werden soll. Die Korrelation Plasmaspiegel- antivirale Wirkung konnte in Studien belegt werden (Masquelier B, Breilh D, Neau D, Lawson-Ayayi S, Lavignolle V, Ragnaud JM, et al, Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir–ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:2926–

			2932, Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. AIDS 2002; 16:2081–2083).
Manavi K et al. 2007	<p>Serumspiegel (Talspiegel) an 26 HIV- infizierten Frauen wurden von der 30.-34. Schwangerschaftswoche gemessen.</p> <p>Die Frauen wurden mit LPV/r und Zidovudine/Lamivudine, Combivir®, behandelt, alle ab der 16. Gestationswoche.</p> <p>TDM C_{12h} in 30.-34. Gestationswoche wurde durchgeführt.</p>	<p>In 15.4% (4 von 26) wurden subtherapeutische Spiegel gemessen was etwas mehr ist als in der Studie von Lyons (6% von 21) ist und 13.6% der Frauen mit therapeutischen Spiegeln hatten eine Viruslast von > 50 Kopien/ml. Der mittlere gemessene Plasmaspiegel betrug 2.964 µg /ml.</p> <p>Von den vier Frauen mit subtherapeutischen Spiegel, hatten 3 eine Viruslast von < 50 Kopien/ml. Umgekehrt hatten 3 der Frauen mit therapeutischen Spiegeln eine Viruslast von > 50 Kopien/ml. Dies könnte durch eine Resistenzentwicklung erklärbar sein.</p> <p>Fazit: Es wurde ein grosser inter- und intraindividueller Unterschied festgestellt was ein TDM rechtfertigt</p>	<p>Nicht nur die Metabolisierung, sondern auch der Erkrankungsgrad (Viruslast, Immunsystem) kann stark variieren. Genügend hohe Plasmaspiegel garantieren folglich noch keine vollständige Virusunterdrückung.</p> <p>Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco J, Gallant JE, et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. Clin Infect Dis 2006; 42:1189–1196.)</p> <p>Interaktionen unter den antiretroviralen Medimanenten konnten mittels TDM aufgezeigt werden. So reduzieren NRTI die Plasmaspiegel von Lopinavir:</p> <p>Solas C, Poizot-Martin I, Drogoul MP, Ravau I, Dhiver C, Lafeuillade A, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir given alone or with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Br J Clin Pharmacol 2004; 57:436–440.,</p>
Baroncelli S et al., 2008	Bei 68 HIV- infizierten Schwangere unter LPV/r und Nelfinavir wurden die Talspiegel bestimmt	<p>Die therapeutische Konzentration von LPV/r ist 4.0 µg /ml für bereits vorbehandelte Frauen und 1.0 µg /ml für Frauen, die die Therapie während der Schwangerschaft begonnen haben. 84.6% der behandelten Frauen erreichten die Zielserumspiegel. LPV zeigte im Vergleich zu andern retroviralen Medikamenten die beste Virusunterdrückung.</p> <p>Mit den bekannten Zielwerten wäre das therapeutische Drugmonitoring für antriretrovirale Medikamente in der Schwangerschaft eine gute Option.</p>	Diese Daten widersprechen den Daten der Studie von Stek et al. (Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. AIDS. 2006;20:1931–1939), welche besagt, dass viele Schwangere nicht den Zielserumspiegel erreichen, allerdings basierend auf der Bestimmung der AUC für Lopinavir, was die unterschiedlichen Resultate erklären könnte.
Mirochnick M	In der Studie wurde die totale und	Mit der Tablette wurden ca. 20% höhere Spiegel erreicht als	Die galenische Formulierung des antiretroviralen

et al., 2008	die ungebundene Fraktion von Lopinavir im 2. und 3. Trimester bei 19 Frauen mit der Standarddosierung LPV/r 400mg/100mg 2 x täglich gemessen. Die zwei galenischen Formulierungen von Soft- Gel-Kapseln 400mg/100mg und Tabletten 400mg/100mg wurden verglichen.	mit Weichgelatine- Kapseln. Grundsätzlich konnte bestätigt werden, dass die Spiegel im 3. Trimester tiefer liegen. Die AUC sank um 41% und C _{12h} sank um 31% verglichen zu den Werten postpartum. Die ungebundene Fraktion war in der Schwangerschaft verhältnismässig höher als postpartum. Fazit der Studie: Die bessere Bioverfügbarkeit der Tabletten macht die durch die Schwangerschaft bedingt tieferen Spiegel im 3. Trimester wieder wett.	Medikamentes wird erstmals als entscheidenden Faktor für das Erreichen wirksamer Plasmaspiegel untersucht. Kaletra® gibt es in der Schweiz als Filmtabletten oder Sirup, bei welchem vergleichbare Spiegel erreicht werden. Keine Generika.
Best, B.M. et al., 2010	Verglichen wurde die Tablettdosierung von 400mg/100mg LPV/r, 2 x täglich, während des 2. Trimesters, 600mg/150mg LPV/r, 2 x täglich während des 3. Trimesters und 400mg/100mg 2 Wochen postpartum an 33 Frauen.	Im 2. Trimester wurde eine mittlere AUC von 72 µg*h/ml gemessen (n=11), im 3. Trimester eine AUC von 96 µg*h/ml (n= 33) und eine AUC von 133 µg*h/ml postpartum (n= 27). Die Talspiegel betrugen 3.4 µg/ml, 4.9 µg/ml bzw. 6.9 µg/ml. Mit der erhöhten Dosis im 3. Trimester konnten Spiegel entsprechend Nichtschwangeren unter Standarddosierung gemessen werden. Die Dosis kann postpartum bald (vor 2 Wochen) auf die Standarddosierung gesenkt werden.	Mit einer Dosiserhöhung um 50% im 3. Trimester können gleiche Plasmaspiegel erreicht werden wie bei der Standarddosierung von Nichtschwangeren Die Studie besagt nichts über den klinischen Effekt auf die Viruslast
Ramautarsing RA et al., 2001	Bestimmt wurden die PK Daten eines LPV/r Generikums: Die mittlere AUC wurde in der 33. Schwangerschafts-woche bei 22 Frauen gemessen	Mittlere AUC im 3. Trimester war um 24% tiefer versus AUC postpartum, 19 von 20 Frauen hatten jedoch eine Viruslast von < 50 Kopien/ml. Die Standarddosis des Generikums führt zu einer effektiven Therapie in der Schwangerschaft.	
Calza, L. et al. 2012	Die Beobachtungsstudie mass die Serumspiegel bei 21 Schwangeren im 3. Trimester im Vergleich zu 20 Nichtschwangeren, alle unter der Therapie mit 400mg/100mg LPV/r 2 x täglich	Bei den Schwangeren wurde ein mittlerer Talspiegel von 4.205 µg/ml gemessen versus 5.098 µg/ml bei den Nichtschwangeren. Die Reduktion von 13% des Talspiegels war statistisch nicht signifikant und somit wurde gefolgert, dass die Standarddosierung auch in der Schwangerschaft effizient ist.	
Fayet- Mello A et al., 2013	42 Schwangere und 37 Nichtschwangere HIV-positive Frauen waren in der Studie involviert.	Zielserumspiegel für die totale Lopinavirkonzentration für die antiretrovirale Wirkung beträgt 1.000 ng/ml (Talspiegel) und für die freie Fraktion 0.64-0.77 ng/ml. Trotz moderat tieferem Serumspiegel der totalen Konzentration (-31-39%) und minim	Die Autoren postulieren, dass grundsätzlich keine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Dosissteigerung ist jedoch bei Frauen indiziert, bei denen die Viruslast nicht ausreichend

	Es wurde die freie und die gebundene Lopinavirfraktion bei Schwangeren und Nichtschwangeren gemessen und evaluiert, ob eine Dosisanpassung in der Schwangerschaft erforderlich ist.	tieferen Spiegeln für die freie Fraktion, blieb diese über den gewünschten Zielwerten. Die freie Fraktion von Lopinavir war verhältnismässig höher während der Schwangerschaft im Vergleich zu postpartal wegen der tieferen Albumin- und alpha-1-acid-Glycoprotein-Konzentration im Plasma. Folgerung: Die totale Lopinavirkonzentration korreliert nicht mit der ungebundenen, pharmakologisch aktiven Fraktion während der Schwangerschaft. Beide lagen zum Zeitpunkt der Geburt am tiefsten, jedoch immer noch oberhalb der pharmakologisch wirksamen Konzentration.	gesenkt werden kann auf der Basis einer Plasmaspiegelmessung der totalen Lopinavirfraktion.
Patterson KB et al., 2013	Prospektive Logitudinal PK Studie an 12 Schwangeren, 8 davon starteten die Therapie während der Schwangerschaft (7. – 18. Gestationswoche), mit LPV/r 400mg/100mg und Zidovudine 300mg/Lamivudine 150mg 2 x täglich.	<p>Hypothese: Die veränderte PK in der Schwangerschaft führt zwar zu tieferen Serumspiegeln von total Lopinavir, jedoch nicht der ungebundenen, pharmakologisch aktiven Fraktion.</p> <p>Die Standarddosierung von 2 x täglich 400/100mg LPV/r resultiert im 3. Trimester in einer AUC unterhalb des Zielwertes von $52 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ und einer Serumkonzentration unterhalb des Zielwertes von 1 ng/ml (Baroncelli S, Villani P, Floridia M, Pirillo MF, Galluzzo CM, Cusato M, et al. Trough concentrations of lopinavir, nelfinavir, and nevirapine with standard dosing in human immunodeficiency virus-infected pregnant women receiving 3-drug combination regimens. Ther Drug Monit. 2008; 30(5):604–610.). Auch mit einer Dosiserhöhung um 25% (500mg/125mg) konnten die Spiegel nicht gehoben werden. Mit Dosiserhöhung auf 600mg/150mg 2 x täglich wurden im 3. Trimester ähnliche Werte erreicht wie bei Nichtschwangeren mit Standarddosierung. Basierend auf diesen Daten empfehlen die DHHS (US Department of Health and Human Services)- Guidelines eine Dosiserhöhung auf 600mg/150mg 2 x täglich im 3. Trimester. Wegen der hohen Proteinbindung von Lopinavir und Ritonavir und der in der Schwangerschaft reduzierten Proteinkonzentration im Blut, sind die Messung der totalen Lopinavirkonzentration jedoch nicht aussagekräftig, da für die antivirale Wirkung die freie Fraktion entscheidend ist.</p> <p>Die orale Clearance war in der Schwangerschaft signifikant höher als postpartum (2. Trimester 3.1 l/h, 3. Trimester 3.4 l/h,</p>	Die Messung der ungebundenen Fraktion führte in zwei Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen: Aweeka FT, Stek A, Best BM, Hu C, Holland D, Hermes A, et al. Lopinavir protein binding in HIV-1-infected pregnant women. HIV Medicine. 2010; 11(4):232–238 postuliert eine Zunahme der freien Fraktion um 18%, Lambert JS, Else LJ, Jackson V, Breiden J, Gibbons S, Dickinson L, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. HIV Medicine. 2011; 12(3):166–173. hat keine signifikante Veränderung messen können. Deshalb wurde in der Studie von Patterson et al. nochmals untersucht, wie sich die gebundene und die ungebundene Fraktion von Lopinavir in der Schwangerschaft mit Standarddosierung, Erhöhung der Dosierung um 25% (zusätzlich 100mg/25mg täglich) bzw. um 50% (zusätzlich 200mg/50mg täglich, wie von den Guidelines empfohlen).

		<p>3.6 l/h nach Dosiserhöhung, und postpartum 1.3 l/h)</p> <p>Talspiegel oder C_{12h}: Ziel $C_{12h} = 4 \mu\text{g/ml}$: 33% der Probandinnen im 2. Trimester und 50% im 3. Trimester lagen unterhalb dieser Zielgrösse mit der Standarddosierung, bei Dosiserhöhung erreichten 91% den Zielwert. Die Virusunterdrückung war jedoch trotz niedrigeren Serumspiegeln gewährleistet. Die Bestimmung von C_{12h} könnte gegen Ende des 2. Trimesters Hinweis auf eine eventuelle Dosiserhöhung geben. (Tab. 1)</p> <p>IC50 für die ungebundene Lopinavirfraktion beträgt 0.00064-0.00077 $\mu\text{g/ml}$ (Hickman D, Vasavanonda S, Nequist G, Colletti L, Kati WM, Bertz R, et al. Estimation of serum- free 50-percent inhibitory concentrations for human immunodeficiency virus protease inhibitors lopinavir and ritonavir. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48(8):2911–2917). Diese Konzentration wurde bei allen Schwangeren um das 70-fache im Talspiegel (C_{12h}) gemessen. Die Dosiserhöhung hat auf die ungebundene Fraktion einen marginalen Effekt und birgt das Risiko einer erhöhten Toxizität.</p>	
Santini-Oliveira et al., 2014	Wegen der kontroversen Diskussion über die richtige Dosierung von LPV/r während der Schwangerschaft wurde die Standarddosierung (400mg/100mg 2 x täglich) mit der erhöhten Dosis LPV/r (600mg/150mg 2 x täglich) bei 60 Schwangeren zwischen 14. Und 30. Gestationswoche bestimmt.	Bei der Standarddosierung wurden im Schnitt Talserumspiegel von 4.4 $\mu\text{g/ml}$ im 2. Trimester, 4.3 $\mu\text{g/ml}$ im 3. Trimester und 6.1 $\mu\text{g/ml}$ postpartum gemessen. Bei der Gruppe mit erhöhter Dosierung vielen die mittleren Talspiegel mit 7.9 $\mu\text{g/ml}$ im 2. Trimester, 6.9 $\mu\text{g/ml}$ im 3. Trimester und 9.2 $\mu\text{g/ml}$ postpartum aus. Es wurden folglich auch in der Gruppe mit Standarddosierung effektive Serumspiegel gegen den Wild-Typ Virus erreicht (mit Ausnahme von einer Patientin im 3. Trimester). Allerdings war die Effektivität gegen resistente Viren bei der höheren Dosierung deutlich besser.	Die Folgerung aus der Studie ist, dass die Standarddosierung ausreicht für die Behandlung schwangerer HIV- Patientinnen. Falls resistente Viren vorliegen, kann eine Dosiserhöhung erforderlich sein.
Sha BE et al., 2015	An 10 Schwangeren unter LPV/r wurden in der 36. Gestationswoche und 6 bzw. 24 Wochen postpartum PK- Daten gemessen.	AUC 3. Trimester 26.5 $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$ versus 41.9 $\mu\text{g}^*\text{h/ml}$ 6 Wochen postpartum. 5 von 10 Frauen hatten bei der Geburt eine Viruslast von < 50 Kopien/ml. Folgerung: Trotz AUC-Messungen unterhalb des Zielwertes von $\geq 52 \mu\text{g}^*\text{h/ml}$ vor aber auch nach der Geburt konnte der HI- Virus unter	

		Kontrolle gehalten werden. Eine Dosiserhöhung wird als Folge davon nicht empfohlen.	
Salem AH et al., 2015	Auch in dieser Studie soll evaluiert werden, ob eine Dosiserhöhung in der Schwangerschaft von LPV/r zu empfehlen ist.	Es wird keine Dosiserhöhung empfohlen, da die Standarddosierung effektiv den Virus unterdrücken kann.	
Faucher F et al., 2015	Messung der totalen und der ungebundenen Fraktion von LPV/r in der Schwangerschaft zur Beurteilung einer notwendigen Dosisanpassung. Von 208 Frauen wurden Plasmaspiegel, Nabelschnurblutspiegel und Spiegel in der Amnionflüssigkeit bestimmt, um auch Aussagen über die Plazentagängigkeit machen zu können.	Es konnte eine mütterliche Clearance von + 39% in der Schwangerschaft gemessen werden. Die ungebundene Fraktion unterschied sich zwischen Schwangeren und Nichtschwangeren jedoch nicht, woraus gefolgert wird, dass die Dosis nicht erhöht werden muss in der Schwangerschaft.	
Cressey TR et al., 2015		Schwangere Frauen > 100kg Körpergewicht haben ein erhöhtes Risiko eines subtherapeutischen Spiegels mit der Standarddosierung, nicht jedoch mit der erhöhten Dosierung von 600/150mg.	Das Körpergewicht hat einen Einfluss auf das Verteilungsvolumen und die Clearance von Lopinavir.

ANHANG 4: Pharmakokinetikstudien zu Metoprolol

Studien	Methode	Resultat	Bemerkung
1983 Högstedt S et al., 1983	<p>Studie an 5 schwangeren Frauen:</p> <p>Vergleich der Clearance von 100mg Metoprolol oral im 3. Trimester und bei der gleichen Frau 3-5 Monate postpartum</p>	<p>Clearance: im Schnitt war die Clearance in der Schwangerschaft 4.4 x höher (362 ml/kg/min) als postpartum (82 ml/kg/min)</p> <p>HWT: Die terminale Halbwertszeit hat sich nicht stark verändert (1.3h versus 1.7h postpartum)</p> <p>AUC: viel kleiner während der Schwangerschaft als postpartum (262 nmol/l x h versus 1298 nmol/l x h)</p> <p>C_{max}: 1-2h nach Verabreichung, wobei diese im Durchschnitt während der Schwangerschaft 20-40% tiefer lag als postpartum</p> <p>Folgerung: Eine erhöhte Clearance durch die erhöhte Leberdurchblutung in der Schwangerschaft oder eine schlechtere orale Resorption wurden in der Studie eher ausgeschlossen wie auch eine reduzierte Plasmaproteinbindung, weil diese gering ist. Fazit: eine beschleunigte Metabolisierung wäre plausibel.</p>	<p>erste Studie, die eine veränderte Metabolisierung von Betablockern während der Schwangerschaft messen konnte. Für Phenytoin konnten bereits ähnliche Phänomene in der Schwangerschaft gezeigt werden</p> <p>Auf die grosse Variabilität der interindividuellen Clearance (251- 502 ml/kg/min) wurde in der Studie nicht eingegangen.</p> <p>Was diese Clearanceveränderung auf den klinischen Effekt für eine Auswirkung hat, wurde damals noch in keiner Studie untersucht, auch weil die Kombination von Metoprolol mit Hydralazin Standardtherapie der Hypertonie in der Schwangerschaft war (zumindest in Schweden, wo die Studie erfolgte) und deshalb auch keine Dosiserhöhung für Metoprolol empfohlen werden konnte.</p> <p>(Tab. 1)</p>
Högstedt S et al. 1985	<p>5 Schwangere</p> <p>Die PK von 10mg Metoprolol i.v. und 100mg peroral wurde während und 3-6 Monate</p>	<p>signifikant tiefere Plasmaspiegel von Metoprolol in der späten Schwangerschaft im Vergleich zu postpartum.</p> <p>Die Clearance nach Verabreichung von 100mg Metoprolol oral war in der Schwangerschaft um</p>	<p>In der zweiten Studien von Högstedt wurde nun gezielt die Metabolisierung untersucht, da sie aufgrund der ersten Studie die Ursache für die erhöhte Clearance in der Metabolisierung vermutete. Högstedt et al folgerten aus den Resultaten den beschleunigten Lebermetabolismus in der Schwangerschaft, induziert durch die</p>

	<p>postpartal an den gleichen Frauen bestimmt</p> <p>Die Konzentration der Metaboliten alpha-hydroxy-metoprolol, O-demethylmetoprolol, wurden im Serum bestimmt. Die Metaboliten sind 5-10x weniger aktiv als Metoprolol und haben wahrscheinliche keinen klinischen Effekt.</p>	<p>den Faktor 2-13 x höher als die Clearance bei der gleichen Frau postpartum (Cl_o während Schwangerschaft 9.56 ± 2.7 l/min, Cl_o postpartal 1.71 ± 0.39 l/min). Die Clearance nach i.v. Verabreichung von 10mg Metoprolol sank nach der Schwangerschaft nicht signifikant.</p> <p>C_{max}: Die Peak-Plasmakonzentrationen betrugen in der Schwangerschaft 12-55% derjenigen nach der Schwangerschaft.</p> <p>orale Bioverfügbarkeit: Die orale Bioverfügbarkeit von Metoprolol 100mg stieg nach der Schwangerschaft um den Faktor 1.3 – 3.7</p>	<p>Schwangerschaftshormone. Der Vergleich orale Clearance – i.v. Clearance bekräftigte diese Annahme durch den starken first-pass-Metabolismus von Metoprolol bei oraler Einnahme.</p> <p>Der Beobachtung der sehr variablen Clearanceveränderung wurde auch bei dieser Studie keine Beachtung geschenkt.</p> <p>Die Studie (mit n=5) wurde über 90x zitiert</p> <p>Unklar bleibt noch die Beziehung zwischen PK und dem klinischen Effekt. Studien zu Dosierung- Plasmakonzentration- klinischer Effekt sind weiter gefordert.</p>
Högestedt S et al., 1993	<p>8 Schwangere, die 100mg Metoprolol oral im 3. Trimester und 3-5 Monate postpartum einnahmen.</p> <p>Die Korrelation Plasmakonzentration- klinischer Effekt von Metoprolol während der Schwangerschaft Aufgrund der gemessenen Blutdruckwerte und Pulse in Ruhe und unter Belastung wurde untersucht</p>	<p>Obwohl die Plasmapeaks von Metoprolol nach der Schwangerschaft im Durchschnitt fast 4 x höher ausvielen als während der Schwangerschaft (227-750 nmol/l versus 38-231 nmol/l), war der Effekt weder auf die Tachykardie unter Belastung noch auf den Blutdruck in Ruhe entsprechend verstärkt.</p> <p>In Relation zur Plasmakonzentration war der klinische Effekt in der Schwangerschaft vier Mal höher in Bezug auf den Herzrhythmus und doppelt so gross in Bezug auf den systolischen Blutdruck. Die Herzfrequenz betrug im Schnitt 76 Schläge/min während der Schwangerschaft versus 75 Schläge/min postpartal, Der systolische Blutdruck betrug 143 mmHg in der Schwangerschaft versus 129 mmHg postpartal. Ähnlich verhielt es sich mit dem diastolischen Blutdruck von 101.9 mmHg während der Schwangerschaft und 81.9 mmHg postpartal.</p>	<p>Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von Rubin et al., 1983 mit Labetalol gemacht. Die Veränderung der adrenergen Funktion in der Schwangerschaft wurde bereits 1971 von Hytten und Leitch vermutet bei der Beobachtung, dass der Blutdruck nicht entsprechend dem erhöhten Blutvolumen und dem erhöhten Herzschlagvolumen ansteigt in der Schwangerschaft.</p> <p>bei Nichtschwangeren konnte die Korrelation Metoprolol-Plasmaspiegel zu klinischem Effekt auf Herzfrequenz und Blutdruck unter Belastung aufgezeigt werden (Johnsson et al.1975) was in der Schwangerschaft nicht gleichermassen zutrifft.</p> <p>Högestedt et al. folgerten daraus eine erhöhte Sensitivität oder verstärkte Funktion des beta-adrenergen Systems in der Schwangerschaft.</p>
Lundborg P et al., 1987	<p>7 Schwangeren erhielten 50-100mg Metoprolol oral 2x</p>	<p>Metoprolol konnte in der Amnionflüssigkeit gemessen werden. Beim Neugeborenen stieg die</p>	<p>Metoprolol ist leicht basisch, nur minim proteingebunden und moderat fettlöslich. Die Anreicherung von Metoprolol in der Muttermilch</p>

	<p>täglich</p> <p>Im Serum der Mutter, der Amnionflüssigkeit, im Nabelschnurblut und kindlichem Blut nach der Geburt wurden Metoprolol- und alpha- OH- Metoprolol-Konzentrationen bestimmt</p>	<p>Konzentration im Blut sogar noch für 2h nach der Geburt an, was auf eine Umverteilung aus tieferen Kompartimenten hindeutet. Es reichert sich in Milch mit leicht niedrigeren pH an (wird ionisiert) und erreicht eine 2-4- fach höhere Konzentration als im mütterlichen Blut. Das gestillte Neugeborene weist in seinem Blut aber nur geringe Konzentrationen auf. Bei drei der Neugeborenen stieg der Siegel in einen pharmakologisch aktiven Bereich, was sich bei einem der Neugeborenen durch Hypoglykämie auszeichnete, die jedoch nicht eindeutig dem Betablocker zugewiesen werden konnte. In Bezug auf die Herzfrequenz konnte keine Wirkung des Betablockers festgestellt werden.</p>	<p>konnte gemessen werden, dennoch fanden sich im Blut der Neugeborenen niedrige Spiegel.</p> <p>Die Folgerung dieser Studie war die Empfehlung zur Dosisreduktion wenn möglich vor der Geburt.</p>
Haas D, 2012	Fallstudie (n=1)	<p>die schwangere Patientin erreichte mit 2 x täglich 50mg Metoprolol bis zum 2. Trimester einen durchschnittlichen BD von 110/70 mmHg, im 3. Trimester stiegen die BD- Werte jedoch auf > 150/100mmHg mit der gleichen Dosierung. Nach Steigerung der Metoprolol-Dosis auf 3 x 150mg bis zur Geburt konnte der Blutdruck angemessen gesenkt werden bei gutem Outcome des Neugeborenen.</p>	
Ryu R. et al., 2015, 2016	<p>22 Schwangere</p> <p>Steady- state PK von Metoprolol (25-750mg/d) oral wurden im 1. (n=4), 2. (n=14) und 3. Trimester (n=15) gemessen und ≥ 3 Monate postpartum (n=9)</p> <p>Es wurde auf Grund des Cyp2D6- Genotyps unterschieden</p>	<p>Die durchschnittliche orale Clearance war im 2. und 3. Trimester signifikant höher als postpartum (361 ± 223 l/h, 568 ± 273 l/h versus 200 ± 131 l/h). Bei extensiv- Metabolizern war Clearance-Steigerung am ausgeprägtesten</p> <p>Poor- metabolizer hatten im 2. Trimester eine 14-fach und im 3. Trimester eine 19-fach geringere orale Clearance als die extensive- Metabolizern im Schnitt.</p> <p>Exposition des gestillten Kindes über die Muttermilch: <1% der mütterlichen gewichtstadaptierten Dosis. Es ist</p>	<p>Bei Nichtschwangeren ist die Metabolisierung bei extensive- Metabolizer 5.9-fach schneller als bei poor- Metabolizer.</p> <p>Während bei extensive- Metabolizern die Cyp2D6-Aktivität massiv gesteigert wurde gegen Ende der Schwangerschaft, war sie bei Poor- Metabolizern kaum verändert</p> <p>Wegen der grossen, auch schwangerschaftsbedingten Variabilität in der Metabolisierung von Metoprolol soll bei ungenügend klinischen Effekten eine Dosisanpassung in Form von Dosissteigerung und Intervallverkürzung erfolgen oder aber auf ein anderes blutdrucksenkendes Medikament gewechselt werden</p>

		unwahrscheinlich. Dass dies einen klinischen effekt beim Kind hat	(Tab. 2)
--	--	--	----------

Tab 1. Hogstedt S, Lindberg B, Rane A. Increased oral clearance of metoprolol in pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1983; 24: 217-20

Patientin	t _{1/2} SS (h)	t _{1/2} postpartum (h)	Cl oral schwanger (ml/kg/min)	Cl oral nicht schwanger (ml/kg/min)	Cl _o nicht schwanger/ Cl _o schwanger (%)
1	1.45	1.66	407	108	+ 26.5
2	1.53	1.98	292	53	+ 18.0
3	0.75	1.19	357	71	+ 19.9
4	1.82	1.73	251	97	+ 38.8
5	0.8	1.97	502	82	+ 16.3
Durchschnitt	1.27	1.70	362	82	+22.7

Tab 2. Ryu R. et. al, 2015:

Metoprolol oral	22.-26. Gestationswoche n = 5	34.-38. Gestationswoche n = 8	Postpartum n = 5
Clearance (l/h) EM + IM	361±223	568 ± 273	200 ± 131
Clearance (l/h) nur EM	432 ± 181	629 ± 228	238 ± 113
MR im Plasma EM + IM	4.28 ±8.53	0.47 ± 0.46	2.39 ± 3.79
MR im Plasma nur EM	0.46± 0.18	0.32 ± 0.14	0.17 ± 0.4

MR: metabolic Ratio Metoprolol / alpha- Hydroxymetoprolol

ANHANG 5: Pharmakokinetikstudien zu Paracetamol

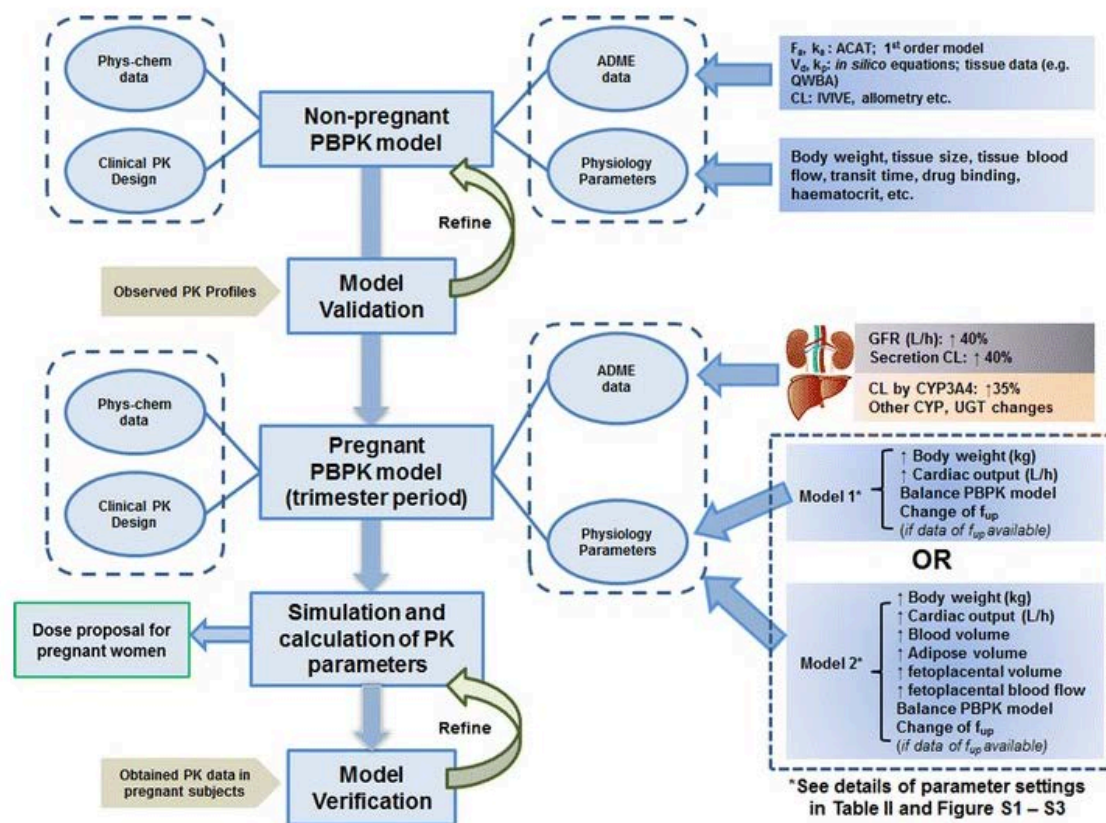
Studie	Was wurde untersucht	Resultat	Bemerkung
Miners JO et al., 1986	Bei 8 Schwangeren im 3. Trimester und 12 Nichtschwangere als Kontrollgruppe wurden Speichelproben nach Einnahme von 1000mg Paracetamol entnommen und die perorale Clearance, die Halbwertszeit, die Clearance der Metaboliten des Glucuronidkonjugats, des Sulfatkonjugats, Glutathionkonjugats, sowie des Cystatin- und Mercaptopurinsäurekonjugats gemessen.	<p>Eine 58% höhere Clearance von 1g Paracetamol oral im 3. Trimester der Schwangerschaft im Vergleich zu 12 Wochen postpartum (27.10 ± 5.73 l/h versus 17.12 ± 2.53 l/h) und eine um 28% reduzierte Halbwertszeit (1.52 ± 0.40 h versus 2.11 ± 0.27 h) aufgrund einer erhöhten Glucuronidierung (75% höher) und Oxidation (88% höher) von Paracetamol. Die Sulfatisierung und unverändert renal ausgeschiedene Fraktion scheint nicht verändert zu sein.</p> <p>Die Halbwertszeit variierte innerhalb der Schwangerenpopulation mehr als bei den Nichtschwangeren, wahrscheinlich aufgrund des stärker variierenden Verteilungsvolumens.</p> <p>Spannend war die Beobachtung, dass bei den beiden Schwangeren in der 38. Gestationswoche (die meisten Probandinnen befanden sich anfangs 3. Trimester) die Clearance wieder abnahm (20.11 l/h und 21.64 l/h).</p> <p>Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass auch die Glucuronidation durch hormonelle Einflüssen in der Schwangerschaft verändert ist.</p>	<p>Eine der ersten PK- Studien von Paracetamol in der Schwangerschaft</p> <p>Bestärkt wird das Studienresultat durch die Studie von Abernethy DR et al., 1982, (Abernethy DR, Divoll M, Ochs HR, Ameer B, Greenblatt DJ. Increased metabolic clearance of acetaminophen with oral contraceptive use. Obstet Gynecol 1982;60:338–41) in welcher der Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf die Metabolisierung von Paracetamol untersucht wurde mit dem Resultat einer um 48% erhöhten Clearance von 650g Paracetamol oral wegen der erhöhten Glucuronidationsrate unter hormonellem Einfluss.</p> <p>Die bis dato publizierten Studien bezogen sich auf pharmakologische Veränderungen bezüglich renaler Clearance und hepatischer Metabolisierung der Phase I (Oxidation) (Cummings, 1983). Über die veränderte Phase II Metabolisierung in der Schwangerschaft, die Konjugation, konnte diese Studie erstmals Daten aufzeigen.</p> <p>Die Autoren lassen die Frage nach Dosiserhöhung in der Schwangerschaft für eine gute Analgesie offen.</p>
Beaulac-Baillargeon L, et al., 1994	Die Pharmakokinetik von 650g Paracetamol oral wurde an acht Schwangere (8.- 12. Gestationswoche) gemessen und mit 10 Nichtschwangeren verglichen. Ziel war herauszufinden, ob die Pharmakokinetik von Paracetamol im ersten Trimester verändert ist.	<p>Resultat: Die mittlere Halbwertszeit war um 20% tiefer (1.62h versus 2.02h), die Eliminationskonstante k stieg von 0.348/h auf 0.431/h und die orale Clearance signifikant höher im 1. Trimester im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die AUC war nicht signifikant tiefer in der Schwangerschaft und der maximale Serumspiegel war in beiden Gruppen vergleichbar (11.16mcg/ml versus 11.58 mcg/ml), in der Schwangerschaft jedoch gewichtsabhängig.</p>	<p>In der Studie wurde die Metabolisierung nicht berücksichtigt, sondern die beobachtete erhöhte Clearance bereits ab dem 1. Trimester auf die Gewichtszunahme und damit Zunahme der Verteilungsvolumens zurückgeführt. Offen bleibt bei der Studie die Relation Dosis–klinischer Effekt inklusive potentielle Toxizität.</p> <p>Es wird für Paracetamol eine effektive Serumkonzentration von 10-20 µg/ml postuliert. Eine Schlussfolgerung der Autoren war eine Dosiserhöhung in</p>

		Folgerung: Je mehr eine Frau im ersten Trimester an Gewicht zunimmt, umso eher braucht sie eine Dosiserhöhung von Paracetamol.	der Schwangerschaft von 650mg auf 1000mg als Einzeldosierung um den Plasmaspiegel von 10 µg/ml zu erreichen. Allerdings ist der toxischen Überdosierung bei > 4g/ Tag Rechnung zu tragen.
McNicol ED, Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Francia MB, Farhat R, Schumann R. Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2011;106: 764–75 Review	Review	Dosis–Wirkungsbeziehung von Paracetamol: Während 1g Paracetamol i.v. zur Behandlung von postoperativen Schmerzen eine 4-stündige analgetische Wirkung zeigte, zeigte die 2g-Dosis einen längeren analgetischen Effekt , was die Korrelation Plasmakonzentration-Analgesie bestätigte.	Die Dosis – Wirkungsbeziehung unterliegt sehr vielen weiteren Einflüssen wie Dauer der Operation, Wehentätigkeit, individuelle Variationen. Eine Variation der Paracetamolmetabolisierung wurde nicht nur für Schwangere, sondern auch altersabhängig (unter versus über 60 Jahre) und genderabhängig u.a. von Liukas A et al, 2011 gezeigt werden (Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, et al. Pharmacokinetics of intravenous paracetamol in elderly patients. Clin Pharmacokinet 2011;50:121–9).
Kulo A. et al., 2012, 2013	an 28 Schwangeren wurde die Pharmakokinetik von Paracetamol, unmittelbar nach dem Kaiserschnitt in einer Loadingdosis von 2g, i.v., untersucht Die Studie hatten zum Ziel, die verschiedenen Metabolisierungs- und Eliminationsschritte von Paracetamol mittels Blut- und Urinalysen zu quantifizieren. 2g Paracetamol i.v. loading dose, gefolgt von 1g alle 6h bis 24h vor Kaiserschnitt und Verabreichung von 2g Paracetamol i.v. den gleichen Frauen 10-15 Wochen postpartum.	Es wurde eine 2.4-fach höhere Metabolisierung zum Paracetamolglucuronids, eine 1.8- fach höhere Metabolisierung zu oxidierten Metaboliten (was zu einer erhöhten Bildung des hepatotoxischen Metaboliten führt!) und eine 1.5-fach höhere Clearance des unverändert renal ausgeschiedenen Paracetamols gemessen. Die Metabolisierung zu Paracetamolsulfat blieb wie bereits in früheren Studien aufgezeigt unverändert. Abgestützt auf den vorherigen Studien folgten die Autoren, dass die Dosis (Standard 1g) von Paracetamol peripartal oder das Intervall (6h) evaluiert werden muss unter Berücksichtigung der Sicherheit und Effektivität (Jahr JS, Lee VK. Intravenous acetaminophen. Anesthesiol Clin 2010;28:619–45). Es konnte in der Studie nochmals die erhöhte Clearance von Paracetamol in der Schwangerschaft bestätigt werden aufgrund einer unproportional erhöhten Glucuronidierungsraten und einer	erste PK-Studien von Paracetamol zur Analgesie unter der Geburt Kuno et al. widerlegten die Studienresultate von Nimmo et al, 1975, (Nimmo WS, Wilson J, Prescott LF. Narcotic analgesics and delayed gastric emptying during labour. Lancet 1975;7912: 890–3), bei welcher keine Differenz in der Halbwertszeit unter der Geburt im Vergleich zu Nichtschwangeren gemessen wurde, ausser bei denjenigen, die zusätzlich Opioide erhielten gefolgt von 1.5g Paracetamol oral, weil dann die Magenentleerung gehemmt ist. Die komplexen Metabolisierungsschritte von Paracetamol wurden einzeln betrachtet und der Anteil an der Gesamtmetabolisierung gemessen.

	39 Schwangere Totale	<p>proportionalen Erhöhung der Clearance des unverändert renal ausgeschiedenen Paracetamols und der Oxidation dessen. Die verschiedenen Metabolisierungsschritte tragen unterschiedlich zur gesteigerten Gesamtclearance bei.</p> <p>Clearance vor Geburt (21.1 l/h versus 11.7 l/h 12 Wochen postpartum, wovon die Glucuronid- Clearance deutlich gesteigert war (11.6 l/h versus 4.76 l/h postpartum) sowie die Clearance des oxidativen Metaboliten mit 4.95 l/h versus 2.77 l/h.</p> <p>Die unverändert ausgeschiedene Fraktion zeigt eine erhöhte Clearance von 1.15 l/h versus 0.75 l/h postpartum). Die Clearance des Sulfatkonjugates blieb unverändert.</p> <p>Wegen der erhöhten Clearance sowie dem grösseren Verteilungsvolumen von Paracetamol in der Schwangerschaft folgerten Kulo et al., dass die Dosis für eine ausreichende Analgesie gesteigert werden soll, allerdings werden auch vermehrt die hepatotoxischen Metabolite gebildet, was eine Dosiserhöhung limitiert.</p>	
--	----------------------	---	--

ANHANG 6: pPBPK-Modell

Fig. 2



Schematic representation of the workflow of pregnancy PBPK model development and validation for compounds that are mainly renally eliminated or metabolized by CYP3A4